EXPOSÉ DES TITRES

ET DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

HENRI HÉRISSEY

AGRÉGÉ PRÈS LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

PHARMACIEN DES HÔPITAUX DE PARIS.

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

1921

GRADES, FONCTIONS, TITRES ET DISTINCTIONS HONORIFIQUES.

I

GRADES ET FONCTIONS UNIVERSITAIRES.

Bachelier ès-lettres, 31 juillet 1890.

Bachelier ès-sciences restreint, 4 août 1891.

Chargé des fonctions de préparateur du cours de Pharmacie galénique de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris, 1895-1896.

Préparateur du cours de Pharmacie galénique de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris, 1897-1909.

Pharmacien de 1re classe, 21 mai 1898.

Titulaire du Certificat d'études supérieures de Chimie biologique, 8 juillet 1898.

Docteur de l'Université de Paris (Pharmacie), 18 juillet 1899.

Titulaire du Certificat d'études supérieures de Botanique, 27 juillet 1899.

Titulaire du Certificat d'études supérieures de Géologie, 30 juillet 1900.

Titulaire du Certificat d'études supérieures de Zoologie, 31 octobre 1900.

Licencié ès-sciences naturelles, Paris, diplôme du 28 novembre 1900. Reçu premier de la session.

Docteur ès-sciences naturelles, Paris, 20 mars 1903.

Agrégé près l'Ecole supérieure de Pharmacie de l'Université de Paris (Section d'histoire naturelle et de Pharmacie-Pharmacie), Arrêté du 11 juin 1909.

Chargé de Conférences de Pharmacie galénique aux Etudiants encore mobilisés, 1919.

Chargé de Conférences de Chimie biologique aux mêmes Etudiants, 1919.

Chargé de Conférences préparatoires au cours de Pharmacie galénique pour l'année scolaire 1920-1921, Arrêté du 29 juin 1920.

II

FONCTIONS EN DEHORS DE L'UNIVERSITÉ.

Interne en pharmacie des Hôpitaux de Paris, 1894-1900.

Pharmacien des Hôpitaux de Paris, 6 juin 1904.

Chargé du cours de petite pharmacie aux Infirmières externes de l'Hospice des Enfants-Assistés, 1907-1908.

Professeur à l'Ecole municipale d'Infirmiers et d'Infirmières de l'Hôpital Lariboisière (Cours de petite pharmacie), 1908-1914.

III

PRIX, DISTINCTIONS HONORIFIQUES, SOCIÉTÉS SAVANTES.

Lauréat des Hôpitaux de Paris ; médaille d'or, 1re division, 1899.

Lauréat de la Société de Pharmacie de Paris : prix des thèses, médaille d'or, concours de 1898-1899.

Lauréat de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris : titulaire d'une partie du prix Gobley, 1903.

Lauréat de l'Académie de Médecine : prix Nativelle, 1906.

Lauréat de l'Académie des Sciences : une partie du prix Jecker et médaille Berthelot, 1920.

Titulaire de la médaille de bronze de l'Assistance publique, 1899.

Officier d'Académie, 12 juillet 1902.
Officier de l'Instruction publique, 13 juillet 1908.
Chevalier de la Légion d'honneur, 1919.
Titulaire de la Croix de guerre, 1918.

Secrétaire de la Sous-Section B (Chimie pharmaceutique) de la Section VIII du VII[e] Congrès international de Chimie appliquée (Londres 1909 ; Comité français).

Délégué du Ministère de l'Instruction publique et des Beaux-Arts au XI[e] Congrès international de Pharmacie (La Haye, 1913).

Membre de la Société de Pharmacie de Paris, 1904 ; Secrétaire annuel, 1912.

Membre de la Société de Biologie, 1907.

Membre correspondant de la Société Royale de Pharmacie de Bruxelles, 1910.

Membre d'honneur de la British Pharmaceutical Conference, 1911.

Membre correspondant de l'Académie Royale de Médecine de Belgique, 1921.

Membre de la Société mycologique de France.
Membre de la Société chimique de France.
Membre de la Société de Chimie biologique.

APERÇU GÉNÉRAL.

C'est en 1895 que j'ai publié mon premier travail original, sur l'inversion du sucre de canne dans quelques sirops acides de la Pharmacopée française ; il avait été exécuté au Laboratoire de Pharmacie galénique de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris. Dans l'espace de 26 années, je n'ai été éloigné que par la guerre de ce Laboratoire, dans lequel, après avoir été d'abord élève et apprenti, j'étais devenu, à mon tour, capable d'éduquer d'autres élèves et de diriger des chercheurs.

C'est dans ce milieu de labeur incessant et d'activité scientifique toujours en éveil que j'ai été formé par le Professeur Bourquelot. Ce maître vénéré m'a associé à beaucoup de ses recherches. S'il n'est plus là pour fixer, par son témoignage, la part qui me revient dans une longue collaboration que devait interrompre la mort seule, il me reste, au moins, la consolation de penser que j'ai su toujours conserver sa confiance et son estime ; et c'est là une satisfaction inoubliable pour celui qui en a été l'objet, lorsqu'elle lui est venue d'un si grand esprit et d'un si noble caractère.

La **Chimie végétale** occupe une grande place dans mes travaux scientifiques ; l'étude de la composition chimique des végétaux, qui constituent une matière première si importante pour la préparation des médicaments, doit être, en effet, l'une des préoccupations essentielles du pharmacien.

Tantôt, j'ai signalé, dans des espèces végétales où ils n'avaient pas encore été rencontrés, la présence de composés

déjà connus antérieurement. Tantôt, par contre, j'ai isolé des principes nouveaux dont j'ai dû entreprendre l'étude chimique approfondie. J'ai été ainsi naturellement amené à utiliser les méthodes d'étude de la chimie organique pure et parfois même à les modifier ou à créer certaines méthodes de recherches appropriées aux buts que je poursuivais.

L'étude des principes immédiats végétaux, surtout lorsqu'elle comporte comme première tâche la préparation de ces derniers, est toujours une œuvre de longue haleine dont les résultats se font quelquefois beaucoup attendre; l'isolement des corps à l'état pur est souvent pénible et les cristallisations, surtout s'il s'agit de corps nouveaux, peuvent ne se produire qu'après des mois et parfois même des années. Les conclusions de certains de mes travaux n'ont pu, de ce fait, être acquises que bien longtemps après les premières expériences.

J'ai usé beaucoup, dans ces recherches, du précieux fil conducteur des *méthodes biochimiques* imaginées par M. Bourquelot, méthodes à la mise au point desquelles j'ai d'ailleurs beaucoup travaillé et que j'ai contribué à répandre par l'exemple et par l'enseignement.

Les principes immédiats que j'ai plus particulièrement étudiés appartiennent aux groupes des hydrates de carbone non sucrés, des sucres proprement dits et des glucosides.

Dans le groupe des **hydrates de carbone non sucrés**, avec M. Bourquelot, j'ai d'abord étudié les *pectines* de gentiane, de groseille à maquereau, de cynorrhodon. Les méthodes d'étude ayant été établies, ces recherches ont été poursuivies sur dix autres pectines par un certain nombre d'élèves. La notion de pectine a été ainsi nettement précisée : les pectines présentent une composition chimique variable ; elles sont toutes dextrogyres, mais la valeur du pouvoir rotatoire est essentiellement différente de l'une à l'autre. Comme caractères communs, elles fournissent de l'arabinose par hydrolyse au moyen des acides dilués, donnent de l'acide mucique

par l'acide nitrique à chaud, sont coagulables par la *pectase* et sont saccharifiables par la *pectinase,* ferment soluble dont noue avons décelé la présence dans l'orge germé.

La composition des *hydrates de carbone* de l'albumen de Caroubier et d'autres graines de Légumineuses, à albumen corné, comme celles de Luzerne et de Fenugrec a été nettement élucidée par nos recherches. Ces hydrates de carbone sont constitués par un mélange de *mannanes* et de *galactanes,* en proportions d'ailleurs variables d'une espèce à l'autre. Ils représenteut des aliments de réeerve que la plantule, née de l'embryon, peut utiliser au cours de son premier développement ; ils sont alors saccharifiés en mannose et galactose par un ensemble de ferments solubles, la *séminase,* qui existe dans toutes les graines à albumen corné en voie de germination, mais qui est particulièrement active dans la graine de Luzerne germée. L'étude *physiologique* de la digestion des mannanes et des galactanes par la séminaee constitue une partie importante de ma Thèse de doctorat ès sciencee.

Des recherches du même ordre ont été poursuivies sur l'albumen de la graine de *Phœnix canariensis.*

L'étude de la composition chimique des albumens cornée, chez plusieurs autres famillee végétalee a été donnée comme sujet de travail à quelques élèves en vue de la préparation de Thèses de Doctorat de l'Université (Pharmacie).

Nos recherches sur les **sucres**, en particulier eur certains polyhexoses ont conduit à l'obtention de données intéressantee, tant au point de vue de la chimie pure qu'à celui de la physiologie générale.

La constitution du *gentianose* a été établie et fixée d'une façon définitive. Ce sucre qui est un hexotriose donne par dédoublement complet une molécule de lévulose et deux molécules de glucose ; par contre, traité par l'*invertine* ou par des acidee minéraux très dilués, il se scinde en une molé-

cule de lévulose et en un hexobiose nouveau, le *gentiobiose*, dédoublable à son tour, en deux molécules de glucose, par l'action des acides plus concentrés ou par un ferment soluble contenu dans l'émulsine des amandes, la *gentiobiase*. Onze ans plus tard (1913), le gentiobiose devait être obtenu par voie de synthèse biochimique, à l'aide de ce dernier ferment.

Nous avons montré, par extraction directe, que le *saccharose*, dont la présence est d'ailleurs générale chez les Phanérogames, accompagne en quantité notable le gentianose dans la racine de Gentiane jaune ; précisément, en 1920, MM. Bourquelot et Bridel ont réussi à obtenir le saccharose en partant du gentianose, par action de la gentiobiase sur ce dernier.

Avec M. Ch. Lefebvre, j'ai signalé dans le *Taxus baccata* la présence du *raffinose*, hexotriose dédoublable en une molécule de glucose, une molécule de lévulose et une molécule de galactose.

Au cours des essais sur les albumens cornés, on a été amené à perfectionner les méthodes de préparation du *mannose* et à indiquer une méthode précise de dosage de ce dernier sous forme de phénylhydrazone.

Soit seul, soit en collaboration avec M. Bourquelot et avec M. Bourdier, j'ai isolé un certain nombre de **glucosides** nouveaux, dédoublables par l'émulsine et j'en ai poursuivi l'étude.

L'*aucubine* a été retirée, en 1902, des semences d'*Aucuba japonica* L. ; ce glucoside a été retrouvé par M. Bourdier dans les espèces du genre *Plantago* ; les espèces du genre *Garrya* en contiennent également. Il devient ainsi légitime de penser que, si on la recherche avec soin, on retrouvera, vraisemblablement, l'aucubine dans beaucoup d'espèces végétales.

J'ai réussi à obtenir, en 1906, à l'état pur et cristallisé, la *prulaurasine*, glucoside générateur de l'acide cyanhydrique

dans le Laurier-cerise, dont l'isolement avait été déjà vainement tenté par différents auteurs. J'ai établi complètement la constitution de ce glucoside que j'ai d'ailleurs préparé biochimiquement, par hydrolyse partielle de l'*isoamygdaline* au moyen d'un ferment soluble.

La prulaurasine a été isolée aussi du *Cotoneaster microphylla* Wall.

J'ai étudié la nature des glucosides cyanhydriques qu'on rencontre chez quelques autres plantes de la famille des Rosacées. J'ai pu démontrer ainsi la présence de l'*amygdonitrileglucoside* dans le *Photinia serrulata* L. et dans le *Cerasus Padus* Delarb., ou *Prunus Padus* L., d'où le nom de *prunasine* proposé par Armstrong pour l'amygdonitrileglucoside.

Le glucoside cyanhydrique des semences du Néflier du Japon, *Eriobotrya japonica*, a été identifié à l'*amygdaline*.

Les relations chimiques qui existent entre les trois glucosides isomères, amygdonitrileglucoside, prulaurasine et *sambunigrine* (isolée du Sureau par MM. Bourquelot et Danjou) ont été clairement expliquées par la variété des acides phénylglycoliques, gauche, inactif et droit, qui en dérivent, lorsqu'on fait agir sur chacun de ces glucosides l'acide chlorhydrique concentré et chaud.

La *bakankosine*, glucoside azoté dédoublable par l'émulsine, a été retirée, en 1907, des semences du *Strychnos Vacacoua* Baill., qui croît à Madagascar.

L'*érytaurine*, également hydrolysable par l'émulsine, a été retirée à l'état cristallisé de la Petite Centaurée, en 1908; les difficultés de son extraction sont très grandes, bien que, d'après les données de l'analyse biochimique, elle paraisse exister en forte proportion dans la plante ; son étude, encore très incomplète, sera poursuivie.

Nous avons indiqué la présence d'*arbutine*, à côté de la *québrachite* ou méthylinosite gauche, dans les feuilles d'*Hakea laurina* (Protéacées).

Des expériences décisives ont montré que l'apparition de la *coumarine* dans le Mélilot et l'Aspérule odorante doit être rattachée à l'existence dans ces plantes de glucosides fournissant ce principe, par dédoublement, sous l'influence de l'émulsine.

De même, nous avons éclairci le mécanisme de la formation de l'essence de Benoîte, en montrant que celle-ci devait résulter de l'action d'un enzyme spécifique, la *géase*, sur un glucoside que nous avons appelé *géine*.

Dans toutes les recherches sur les principes immédiats végétaux, qui viennent d'être énumérées, on a tenu, naturellement, grand compte des notions acquises sur la transformation et l'altération de ces principes dans les plantes soustraites à la vie. Aussi, lorsqu'il s'est agi d'isoler les composés existant réellement dans le végétal frais, a-t-on pris soin toujours de traiter ce dernier par l'eau bouillante ou par l'alcool bouillant. Cette opération détermine la destruction des enzymes hydratants et oxydants susceptibles de provoquer, par dédoublement ou par oxydation, l'altération d'un grand nombre de principes immédiats ; elle peut être conduite au moyen de dispositifs très simples que nous avons réalisés. Elle permet l'obtention d'extraits végétaux *stabilisés*, dont la composition est fixée d'une façon définitive lors du traitement par le dissolvant bouillant. Ces précautions seules nous ont permis l'isolement de principes ayant résisté à toutes les investigations antérieures ; ainsi en a-t-il été, par exemple, de la *prulaurasine*.

Nous avons été, naturellement, amené à diriger fréquemment nos recherches sur les **ferments solubles** ou diastases ou enzymes, ces agents biochimiques qui viennent d'être signalés comme provoquant l'altération des principes immédiats des végétaux. Ces ferments ont fait l'objet de

nombreux mémoires que j'ai publiés soit seul, soit en collaboration.

Ainsi, j'ai étudié longuement l'*émulsine*. A la lueur de la notion de *spécificité* des actions diastasiques, actuellement bien établie, on a comparé des émulsines de provenance différente (Champignons. Lichens, Amandes, etc.). Le produit retiré des *amandes* douces qu'on appelle communément « émulsine », contient en réalité un grand nombre d'enzymes différents : émulsine proprement dite (*d. glucosidase* β), *lactase*, *gentiobiase*, *invertine*, etc., dont la liste n'est certainement pas encore complètement close.

Nous avons démontré l'existence, comme ferments spécifiques, de la *séminase*, de la *lactase*, de la *géase*.

La présence d'un *enzyme protéohydrolytique* analogue, sinon identique à la trypsine, a été révélée dans la plupart des Champignons.

La *trypsine* a été rencontrée également, à l'état de traces, dans les pepsines commerciales.

Nous avons souvent utilisé les ferments solubles comme *réactifs* de laboratoire.

Tantôt, on s'en est servi comme réactifs *analytiques*, pour la recherche de certains sucres ou glucosides.

Tantôt l'action spécifique, hydratante ou oxydante de certains ferments a été mise en œuvre pour la préparation de corps nouveaux : ainsi, le dédoublement de la gentiopicrine par l'émulsine a permis d'obtenir la *gentiogénine* cristallisée ; l'oxydation de plusieurs phénols, sous l'action des ferments oxydants a donné des dérivés intéressants.

Avec M. Cousin, j'ai fait sur ce dernier sujet, des recherches assez étendues, en opérant sur le *thymol*, l'*eugénol*, l'*isoeugénol*, le *carvacrol*, le *parathymol*. Ces recherches qui ont conduit à l'obtention de nombreux composés nouveaux, nous ont souvent entraînés dans le domaine de la chimie organique pure, la constitution des produits directs

d'oxydation n'ayant souvent pu être établie qu'après préparation, par voie chimique, de certains de leurs dérivés. Dans un but d'identification ou de comparaison, nous avons préparé, par voie chimique également, au moyen de méthodes souvent originales, les produits déjà obtenus par l'action des oxydases.

Sauf pour le carvacrol, le mécanisme de l'oxydation a été trouvé identique à ceux déjà observés par M. Bougault sur la morphine et par M. Lerat sur la vanilline : l'oxydation se traduit par la soudure de deux molécules du phénol soumis à l'expérience, avec élimination de deux atomes d'hydrogène. Nous avons obtenu ainsi le *déhydrodithymol*, le *déhydrodieugénol*, le *déhydrodiisoeugénol*, le *déhydrodiparathymol*. Le *déhydrodicarvacrol* a été préparé par voie purement chimique.

J'ai mis à profit, avec différents collaborateurs, la réversibilité des actions fermentaires pour effectuer, au moyen d'enzymes appropriés, la *synthèse biochimique* de glucosides appartenant à des séries variées.

L'action synthétisante de l'émulsine *vraie* (d-glucosidase β) a conduit à l'obtention du *salicyl-d-glucoside* β, isomère de la salicine. En utilisant l'émulsine des amandes qui contient une d-galactosidase β, on a préparé des *d-galactosides* β : éthylgalactoside β, propylgalactoside β, benzylgalactoside β.

La levure de bière de fermentation basse séchée à l'air contient une d-glucosidase et une d-galactosidase α ; elle a servi d'agent synthétisant dans la préparation des *d-glucosides* α et des *d-galactosides* α.

La synthèse du *gentiobiose* a été réalisée par l'action de la gentiobiase contenue dans l'émulsine des amandes ; le gentiobiose est le premier sucre bien caractérisé, isolé à l'état cristallisé, dont la synthèse ait été effectuée au moyen des ferments solubles.

La séminase, agissant sur le mannose en solution aqueuse

concentrée, paraît bien donner aussi, par réversibilité, un sucre nouveau constitué par deux molécules de cet hexose (*mannobiose*).

Beaucoup de mes travaux de chimie végétale rentrent dans le cadre de la **pharmacie,** car ils ont conduit à une connaissance plus approfondie de certains principes actifs des drogues, en même temps qu'ils ont parfois perfectionné les méthodes de recherche ou d'étude de ces principes actifs.

A un point exclusivement *pharmaceutique*, j'ai publié un certain nombre de Notes originales et de Revues dont on trouvera l'indication dans la liste qui suit cet Exposé général; il n'y a donc pas lieu de les rappeler ici.

D'autre part, mes fonctions de préparateur au Laboratoire de Pharmacie galénique, m'ont amené à élucider et à fixer un certain nombre de points relatifs à la préparation ou à l'essai qualitatif et quantitatif de nombreux *médicaments galéniques*. J'ai ainsi collaboré anonymement à l'élaboration du Codex de 1908 et de son Supplément de 1920, soit par des observations personnelles, soit en dirigeant des élèves chargés de l'étude de certaines formes pharmaceutiques ou de médicaments déterminés.

Comme Préparateur et comme Chef de Laboratoire, puis comme Agrégé, j'ai contribué avec M. le Professeur Bourquelot, à guider de nombreux élèves ou chercheurs français et étrangers, désireux soit de se mettre au courant de certaines méthodes spéciales, soit de poursuivre l'exécution de travaux originaux. Je me suis toujours efforcé de tracer aux commençants une route facile et encourageante à suivre et j'ai mis toute mon attention à écarter de leurs débuts, dans la mesure de mes moyens, les difficultés susceptibles de les rebuter dans la voie où ils s'engageaient. Beaucoup de ces élèves ont acquis ainsi le goût de la recherche scientifique et

ont publié des travaux intéressants ; certains sont devenus, à leur tour, d'ardents chercheurs.

Pour ne m'en tenir qu'aux *Thèses*, j'indique ci-dessous, par ordre alphabétique des noms d'auteurs, un certain nombre de travaux à la direction desquels j'ai plus ou moins contribué :

Aubry (A.). — Recherches sur la synthèse biochimique de quelques d-glucosides α au moyen de la glucosidase α ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1914.

Bourdier (L.). — Recherche biochimique des glucosides dans le Plantain (Aucubine) et dans la Verveine (Verbénaline). Etude d'un glucoside nouveau : la Verbénaline ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1908.

Bridel (M.). — Application de la méthode biochimique à une nouvelle étude des préparations galéniques de la racine de Gentiane ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1911. — Recherches sur les glucosides et les hydrates de carbone des Gentianées ; *Thèse doct. ès-sc. nat.*, Paris, 1913.

Champenois (G.). — Etude des hydrates de carbone de réserve de quelques graines d'Ombellifères et de Cornées ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1902.

Coupenot (E.). — Recherche sur la présence des azotates dans les plantes médicinales et alimentaires et, en particulier, dans les plantes renfermant des glucosides cyanhydriques ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1913.

Coirre (J.). — Recherches sur la synthèse biochimique de l'éthylglucoside β par l'émulsine ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1913.

Danjou (E.). — Application des procédés biochimiques à la recherche et au dosage du sucre de canne et des glucosides dans les plantes de la famille des Caprifoliacées ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1906.

Disoier (F.). — Contribution à l'étude de la digestion pepsique. Influence des proportions et de la nature de l'acide sur cette digestion ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1904.

Dubat (G.). — Etude des hydrates de carbone de réserve de quelques graines de Liliacées; *Thèse doct. Univ.(Pharm.)*, Paris, 1902.

Goret (M.). — Etude chimique et physiologique de quelques albumens cornés de graines de Légumineuses ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1901.

Harlay (M.). — Le saccharose dans les organes végétaux souterrains (Etude de l'action de l'invertine sur les réserves solubles des parties souterraines des plantes) ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1905.

Héaert (B.). — Etude sur les préparations officinales des Loganiacées ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1903.

Khouri (J.). — Essai d'urologie pathologique des pays chauds ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1919.

Leaas (C.). — Recherches sur l'aucubine ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1911.

Lefeavre (Ch.). — Application des procédés biochimiques à la recherche et au dosage des sucres et des glucosides dans les plantes de la tribu des Taxinées. — Etude de la taxicatine ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1907.

Lemeland (P.). — Contribution à l'étude de quelques échantillons de gomme ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, 1905.

Lesueur (M.). — Influence du mode de préparation sur la composition et la stabilité des alcoolatures et des teintures alcooliques. Stérilisation par l'alcool bouillant ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1910.

Lesure (A.). — La stérilisation des liquides injectables ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1910.

LIÉNARD (E.).— Etude des hydrates de carbone de réserve de quelques graines de Palmiers ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1903.

MARCHADIER (L.). — Contribution à l'étude des ferments solubles oxydants indirects (similitude des oxydations produites par les ferments directs et de celles qui résultent de l'action des ferments indirects); *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1905.

MOUGNE (G.). — Contribution à l'étude de l'action synthé tisante de la galactosidase β ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1918.

PÉPIN (C.). — Recherches sur l'huile de cade vraie; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1908.

PIAULT (L.). — Sur le stachyose. Sa recherche et sa présence générale dans la famille des Labiées ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1910.

QUÉRIAULT (H.). -- De l'inversion du saccharose dans les sirops simples du Codex ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1904.

SCHMIDT (Ed.). — De l'extrait de fougère mâle au point de vue chimique, physiologique et pharmacologique ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1903.

THIBAULT (Pierre-Eugène). — Etude sur les préparations officinales de pepsine inscrites au Codex de 1884; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1902.

VINTILESCO (J.). — Recherches sur les glucosides de quelques plantes de la famille des Oléacées (Lilas, Troènes, Jasmins) ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1906. — Recherches biochimiques sur quelques sucres et glucosides ; *Thèse doct. ès-sc. nat.*, Paris, 1910.

VERNON (L.). — Contribution à l'étude de l'action synthétisante de l'émulsine. Action de l'émulsine sur le glucose en solution dans l'alcool méthylique; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1913.

Warin (J.). — Etudes comparatives sur la préparation de quelques extraits fluides ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1901.

En qualité d'Agrégé, depuis 1909, j'ai eu à maintes reprises, à faire de l'**enseignement oral.** J'ai ainsi suppléé, chaque année, dans quelques-uns de ses cours, M. le Professeur Bourquelot, retenu par la maladie ou par des circonstances imprévues. M. le Professeur Grimbert m'a parfois aussi confié le soin de faire, à sa place, quelques leçons du cours de Chimie biologique.

Enfin, pendant les années scolaires 1919-1920 et 1920-1921, j'ai été appelé à faire plusieurs séries de Conférences relatives à la Pharmacie galénique et à la Chimie biologique.

La guerre de 1914-1918, a forcément interrompu mes recherches de laboratoire, en me tenant éloigné de Paris, d'août 1914 à janvier 1919.

Au cours de mes diverses **affectations militaires** (1), pendant lesquelles tout travail personnel m'a été forcément interdit, les circonstances auxquelles j'ai dû faire face, ont été souvent l'occasion pour moi d'utiliser, d'une façon profi-

(1) Pharmacien de l'Ambulance 3/3 (3 août 1914-8 novembre 1914).

Evacué à l'H. O. E., de Noisy-le-Sec (8-15 novembre 1914).

Dirigé sur le 2e groupe du Q. G. de la 5e Armée (19 novembre 1914).

Directeur du Centre de fabrication de graisses de la 5e Armée (30 nov. 1914-30 juin 1915).

Chef du Laboratoire de toxicologie du 52e groupe de brancardiers divisionnaires (30 juin 1915-11 mars 1916).

Relevé des Armées et mis à la disposition du Directeur du Service de Santé de la 3e Région (11 mars 1916-23 avril 1916).

Chef du Laboratoire d'expertises chimiques de la 12e Région (23 avril 1916-5 août 1916).

Adjoint au Directeur du Service de Santé de la 4e Région (5 août 1916, janvier 1919).

Affecté au Gouvernement militaire de Paris (janvier 1919). Affecté, pour ordre, à l'Hôpital militaire du Val-de-Grâce et détaché à l'Ecole Supérieure de Pharmacie.

Démobilisé le 25 mars 1919.

table à l'intérêt commun, mes connaissances dans les divers ordres de Sciences qui se rattachent à la Pharmacie. Pendant la deuxième moitié de la guerre, je me suis efforcé, dans le domaine qui était alors de mon ressort, de faire que tous les pharmaciens soient utilisés à des tâches en accord avec leurs compétences, pour la plus grande utilité générale ; dans les postes scientifiques de tout ordre, qu'il s'agisse de chimie, de microbiologie, de radiographie, de toxicologie, d'hygiène, etc., les pharmaciens tenaient une place utile et souvent prépondérante. Dans ces circonstances, j'ai dû souvent faire œuvre d'enseignement sur des sujets d'ailleurs très variés et parfois bien éloignés de la Pharmacie proprement dite.

LISTE DES TRAVAUX ORIGINAUX

classés suivant l'ordre chronologique (1)

1. — De l'inversion du sucre de canne dans quelques sirops acides de la Pharmacopée française ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), I. 358, 1895.

2. — Action de l'émulsine de l'*Aspergillus niger* sur quelques glucosides [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Bull. Soc. Mycol.*, XI, 199, 1895 ; *C. R. Soc. biol.*, XLVII, 199, 1895.

3. — Arrêt de la fermentation alcoolique sous l'influence de substances sécrétées par une moisissure [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *C. R. Soc. biol.*, XLVII, 632, 1895.

4. — Action inversive du perchlorure de fer officinal ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), II, 203, 1895.

5. — Les ferments solubles du *Polyporus sulfureus* Bull. [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Bull. Soc. Mycol.*, XI, 235, 1895.

6· — Sur les propriétés de l'émulsine des Champignons [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), II, 435, 1895.

7. — Etude comparée de l'émulsine des amandes et de l'émulsine d'*Aspergillus niger* ; *C. R. Soc. Biol.*, XLVIII, 640, 1896.

(1) Les mémoires se rapportant au même sujet et parus dans des publications différentes sont rangés sous le même numéro. La publication indiquée en premier lieu est, d'une façon générale, celle dans laquelle le mémoire a paru sous sa forme la plus détaillée.

8. — Sur l'hydrolyse du mélézitose par les ferments solubles [en collaboration avec M. Bourquelot], *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), IV, p. 385, 1896.

9. — Action du chloroforme sur la maltase de l'*Aspergillus niger* ; *C. R. Soc. Biol.*, XLVIII, 915, 1896.

10. — Sur le pouvoir rotatoire du chlorhydrate de cocaïne ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), VII, 59, 1898.

11. — Sur la matière gélatineuse (pectine) de la racine de gentiane [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), VII, 473, 1898.

12. — Sur la présence de l'émulsine dans les Lichens ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), VII, 577, 1898 ; *C. R. Soc. Biol.*, L. 532, 1898.

13. — Sur quelques faits relatifs à l'apparition de l'émulsine ; *C. R. Soc. Biol.*, L, 660, 1898.

14. — Sur l'hydrolyse de la pectine de gentiane [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), VIII, 49, 1898.

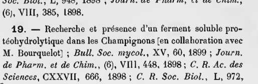
15. — Sur la présence, dans l'orge germée, d'un ferment soluble agissant sur la pectine [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXVII, 191, 1898 ; *C. R. Soc. Biol.*, L, 777, 1898.

16. — De l'action des ferments solubles sur les produits pectiques de la racine de gentiane [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), VIII, 145, 1898.

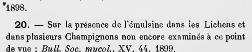
17. — Tyrosine et leucine dans la gousse verte de grosse fève [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *C. R. Soc. Biol.*, L, 893, 1898 ; *Journ. de Pharm. et de Chim.* (6), VIII, 385, 1898.

18. — Sur la présence d'asparagine dans la gousse verte de grosse fève [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *C. R. Soc. Biol.*, L, 948, 1898 ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), VIII, 385, 1898.





19. — Recherche et présence d'un ferment soluble protéohydrolytique dans les Champignons [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Bull. Soc. mycol.*, XV, 60, 1899 ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), VIII, 448, 1898 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXVII, 666, 1898 ; *C. R. Soc. Biol.*, L, 972, 1898.



20. — Sur la présence de l'émulsine dans les Lichens et dans plusieurs Champignons non encore examinés à ce point de vue ; *Bull. Soc. mycol.*, XV, 44, 1899.

21. — Sur la pectine de groseille à maquereau (*Ribes grossularia*) [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), IX, 281, 1899.

22. — Sur la membrane cellulaire de la racine de gentiane [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), IX, 330, 1899.

23. — Sur la pectine du cynorrhodon [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et Chim.*, (6), X, 5, 1899.

24. — Sur la composition de l'albumen de la graine de Caroubier ; production de galactose et de mannose par hydrolyse [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), X, 153, 1899 ; *C. R. Soc. Biol.*, LI, 688, 1899 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXIX, 228, 1899.

25. — Sur le dosage du mannose mélangé à d'autres sucres [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), X, 206, 1899 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXIX, 839, 1899.

26. — Recherches sur l'émulsine ; *Thèse doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1899.

27. — Sur la composition de l'albumen de la graine de Caroubier [en collaboration avec M. Bourquelot], *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), X, 249, 1899 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXIX, 391, 1899.

28. — Germination de la graine de Caroubier, production de mannose par un ferment soluble [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), X, 438, 1899 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXIX, 614, 1899 ; *C. R. Soc. Biol.*, LI, 783, 1899.

29. — Sur les ferments solubles produits pendant la germination par les graines à albumen corné [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XI, 104, 1900 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXX, 42, 1900.

30. — Sur l'individualité de la *séminase*, ferment soluble sécrété par les graines de Légumineuses à albumen corné pendant la germination [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XI, 357, 1900 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXX, 340, 1900 ; *C. R. Soc. Biol.*, LII, 114, 1900.

31. — Les hydrates de carbone de réserve des graines de Luzerne et de Fenugrec [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XI, 589, 1900 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXX, 731, 1900 ; *C. R. Soc. Biol.*, LII, 237, 1900.

32. — Sur l'hydrate de carbone de réserve de la graine de *Trifolium repens* ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXX, 1719, 1900.

33. — Sur la préparation de la gentiopicrine, glucoside de la racine fraîche de gentiane [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XII, 421, 1900 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXXI, 113, 1900.

34. — Sur la présence simultanée de saccharose et de gentianose dans la racine fraîche de gentiane [en collabora-

tion avec M. Bourquelot]; *C. R. Ac des Sciences*, CXXXI, 750, 1900.

35. — Sur la présence de séminase dans les graines à albumen corné au repos [en collaboration avec M. Bourquelot]; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXXI, 903, 1900.

36. — Sur la constitution du gentianose [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ de Pharm. et de Chim.*, (6), XIII, 305, 1901 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXXII, 571, 1901 ; *C. R. Soc. Biol.*, LIII, 236, 1901.

37. — Influence du fluorure de sodium dans la saccharification par la séminase, des hydrates de carbone contenus dans les albumens cornés des graines de Légumineuses ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXXIII, 49, 1901.

38. — Sur la composition de l'albumen de la graine de *Phœnix canariensis* et sur les phénomènes chimiques qui accompagnent la germination de cette graine [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XIV, 193. 1901 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXXIII, 302, 1901.

39. — Sur la digestion de la mannane des tubercules d'Orchidées ; *C. R. Ac des Sciences*, CXXXIV, 721, 1902.

40. — Sur un glucoside nouveau, l'aucubine, retiré des graines d'*Aucuba japonica* L. [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *C. R. Soc. Biol.*, LIV, 695, 1902 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXXIV, 1441, 1902.

41. — Sur le gentiobiose ; préparation et propriétés du gentiobiose cristallisé [en collaboration avec M. Bourquelot] : *C. R. Ac. des Sciences*, CXXXV, 290, 1902 ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XVI, 417, 1902.

42. — Action des ferments solubles et de la levure haute sur le gentiobiose. Remarques sur la constitution du gentianose [en collaboration avec M. Bourquelot) ; *C. R. Ac. des*

Sciences, CXXXV, 399, 1902 ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XVI, 417, 1902.

43. — Recherches sur le gentianose [en collaborstion avec M. Bourquelot] ; *Ann. Chim. Phys.*, (7), XXVII, 1902.

44. — Isolement du gslsctose cristallisé dans les produits de digestion, par la séminase, des galactanes des albumens cornés ; *C. R. Soc. Biol.*, LVI, 1174, 1902.

45. — Les sucres de la poudre et de l'extrait de gentiane ; préparation du gentiobiose en psrtant de ces médicaments [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XVI, 513, 1902.

46. — Sur la présence de faibles quantités de trypsine dans les pepsines commerciales [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XVII, 164, 1903 ; *C. R. Soc. Biol.*, LV, 68, 1903.

47. — Recherches relatives à la question des antiferments [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *C. R. Soc. Biol.*, LV, 176, 1903,

48. — L'émulsine tel qu'on l'obtient avec les smsndes est un mélange de plusieurs ferments [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *C. R. Soc. Biol.*, LV, 219, 1903.

49. — Recherches chimiques et physiologiques sur la digestion des mannanes et des galsctanes, par la séminase, chez les végétaux ; *Thèse doct. ès-sciences naturelles*, Paris, 1903.

50. — De l'action successive des acides et des ferments solubles sur les polysaccharides à poids moléculaire élevé [en collaboration svec M. Bourquelot] ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXXVI, 1143, 1903 ; *C. R. Soc. Biol.*, LV, 567, 1903.

51. — Sur le mécanisme de la saccharification des mannanes du corrozo par la séminsse de ls Luzerne [en colla-

boration avec M. Bourquelot]; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXXVI, 1404, 1903 ; *C. R. Soc. Biol.*, LV, 699, 1903.

52. — Sur la lactase [en collaboration avec M. Bourquelot]; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XVIII, 151, 1903 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXXVII, 56, 1903.

53. — Nouvelles recherches sur l'aucubine [en collaboration avec M. Bourquelot]; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXXVIII, 1114, 1904 ; *C. R. Soc. Biol.*, LVI, 655, 1904 ; *Ann. Chim. Phys.* (8), IV, 1905. Le mémoire paru dans cette dernière publication contient tout l'ensemble des recherches faites sur l'aucubine.

54. — Sur la tréhalase, sa présence générale dans les Champignons [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Bull. Soc. myc.*, XXI, 50, 1905 ; *C. R. Soc. Biol.*, LVII, 409, 1904 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXXXIX, 874, 1904.

55. — Sur l'origine et la composition de l'essence de Benoîte ; glucoside et enzyme nouveaux [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXI, 481, 1905 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXL, 870, 1905.

56. — Sur l'obtention de la gentiogénine cristallisée ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXII, 249, 1905.

57. — Sur la « prulaurasine », glucoside cyanhydrique cristallisé retiré des feuilles de Laurisr-cerise ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXIII, 5, 1906 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXLI, 959, 1905 ; *C. R. Soc. Biol.*, LIX, 574, 1905.

Ueber das Prulaurasin, das Blausäure liefernde Glykosid der Blätter von Prunus Laurocerasus; *Arch. der Pharm.*, CCXLV, 463, 1907.

58. — Sur le dosage de petites quantités d'aldéhyde benzoïque ; *Journ. de Pharm. et de Chim.* (6), XXIII, 60, 1906 ; *C. R. Soc. Biol.*, LX, 56, 1906.

59. — Sur la nature chimique du glucoside cyanhydrique contenu dans les semences d'*Eriobotrya japonica* ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXIV, 350, 1906 ; *C. R. Soc. Biol.*, LXI, 98, 1906.

Ueber das Blausäure liefernde Glykosid der Samen von Eriobotrya japonica ; *Arch. der Pharm.*, CCXLV, 469, 1907.

60. — Sur l'existence de la prulaurasine dans le *Cotoneaster microphylla* Wall. ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXIV, 529, 1906 ; *C. R. Soc. Biol.*, LXI, 339, 1906.

Ueber das Vorkommen des Prulaurasins in Cotoneaster microphylla Wall. ; *Arch. der Pharm.*, CCXLV, 473, 1907.

61. — Sur un nouveau glucoside dédoublable par l'émulsine, la bakankosine, retiré des graines d'un *Strychnos* de Madagascar [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXV, 417, 1907 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXLIV, 575, 1907.

62. — Relations de la sambunigrine avec les autres glucosides cyanhydriques isomères [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *C. R. Soc. Biol.*, LXII, 827, 1907.

63. — Isoméries dans les glucosides cyanhydriques. Sambunigrine et prulaurasine [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXVI, 5, 1907.

Ueber die Isomerie der Blausäure liefernden Glykosiden. Sambunigrin und Prulaurasin ; *Arch. der Pharm.*, CCXLV, 474, 1907.

64. — Sur la présence du raffinose dans ls *Taxus baccata* [en collaboration avec M. Ch. Lefebvre] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXVI, 56, 1907 ; *C. R. Soc. Biol.*, LXII, 788, 1907.

Ueber das Vorkommen der Raffinose in Taxus baccata ; *Arch. der Pharm.*, CCXLV, 481, 1907.

65. — Présence de l'amygdonitrileglucoside dans le *Cerasus Padus* Delarb. ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (5), XXVI, 194, 1907.

Ueber das Vorkommen von Amygdonitrilglykosid in *Cerasus Padus* Delarb. ; *Arch. der Pharm.*, CCXLVI, 641, 1907.

66. — Obtention de la prulaurasine par action d'un ferment soluble sur l'isoamygdaline ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXVI, 198, 1907.

Gewinnung von Prulaurasin durch Einwirkung eines löslichen Ferments auf Isoamygdalin ; *Arch. der Pharm.*, CCXLV, 638, 1907.

67. — Oxydation du thymol par le ferment oxydant des Champignons [en collaboration avec M. H. Cousin] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXVI, 487, 1907.

Ueber die Oxydation des Thymols durch das oxydierende Ferment der Champignons ; *Arch. der Pharm.*, CCXLVI, 325, 1908.

68. — Sur la préparation du dithymol ; action du brome sur le dithymol [en collaboration avec M. H. Cousin] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXVII, 225, 1908 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXLVI, 292, 1908 ; *Bull. Soc. Chim.* (4), III, 586, 1908.

69. — Sur l'arbutine et quelques-uns de ses dérivés, considérés au point de vue de leur pouvoir rotatoire et de leur dédoublement par l'émulsine [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXVII, 421, 1908 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXLVI, 764, 1908.

70. — Oxydation de l'eugénol par le ferment oxydant des Champignons et par le perchlorure de fer [en collaboration avec M. H. Cousin] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXVIII, 193, 1908 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXLVI, 1413, 1908 ; *Bull. Soc. Chim.*, (4), III, 1066, 1908.

71. — Oxydation de l'isoeugénol. Sur le déhydrodiisoeugénol [en collaboration avec M. H. Cousin] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXVIII, 193, 1908 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXLVII, 247, 1908 ; *Bull. Soc. Chim.*, (4), III, 1069, 1908.

72. — Sur un nouveau glucoside hydrolysable par l'émulsine, l' « érytaurine », retiré de la petite centaurée [en collaboration avec M. L. Bourdier] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXVIII, 252, 1908.

73. — Nouvelles recherches sur la bakankosine [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXVIII, 433, 1908 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CXLVII, 750, 1908.

Ueber das Bakankosin, ein durch Emulsin spaltbares Glykosid aus den Samen von Strychnos Vacacoua Baill. ; *Arch. der Pharm.*, CCXLVII, 750. 1908.

74. — Oxydation du diméthyldéhydrodiisoeugénol et de la diméthyldéhydrodivanilline [en collaboration avec M. G. Doby] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXX, 289, 1909.

75. — Sur l'élixir de terpine ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), I, 386, 1910,

76. — Sur le déhydrodicarvacrol [en collaboration avec M. H. Cousin] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), II, 49, 1910 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CL, 1333, 1910 ; *Bull. Soc. Chim.*, (4), VII, 661, 1910.

77. — Préparation de l'arbutine vraie ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), II, 248, 1910 ; *Bull. Soc. Chim.*, (4), VII, 1054, 1910.

78. — Présence de l'aucubine dans plusieurs espèces du genre *Garrya* [en collaboration avec M. C. Lebas] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), II, 490, 1910.

79. — Appareil destiné au traitement des plantes fraîches par l'alcool bouillant [en collaboration avec M. Bourquelot]; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), III, 145, 1911.

80. — Utilisation de l'aucubine par l'*Aspergillus niger* V. Tgh. [en collaboration avec M. C. Lebas]; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), III, 521, 1911 ; *C. R. Soc. Biol.*, LXX, 846, 1911.

81. — Sur l'huile d'amande décolorée; *Journ. de Pharm. et de Chim* , (7), IV, 451, 1911.

82. — Sur la réaction d'identité de la teinture d'aloès ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), V, 393, 1912.

83. — Présence de l'amygdonitrileglucoside dans le *Photinia serrulata* Lindl.; *Journ. de Pharm. et de Chim* , (7), V, 574, 1912 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CLIV, 1249, 1912 ; *Bull. Soc. Chim.*, (4), XI, 680, 1912.

84. — Oxydation du parathymol. Sur le déhydrodiparathymol [en collaboration avec M. H. Cousin]; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), VI, 147, 1912 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CLV, 215, 1912 ; *Bull. Soc. Chim.*, (4), XI, 853, 1912.

85. — Du choix de la levure dans l'application des procédés biochimiques à la recherche des sucres et des glucosides [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.* (7), VI, 246, 1912.

86. — Synthèses de galactosides d'alcools à l'aide de l'émulsine.— Ethylgalactoside β [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), VI, 385, 1912 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CLV, 731, 1912.

87. — Sur les propriétés synthétisantes d'un enzyme contenu dans la levure de bière de fermentation basse séchée à

l'air (glucosidase α) [en collaboration avec MM. Bourquelot et M. Bridel] ; *C. R. Soc. Biol.*, LXXIII, 641, 1912.

88. — Réaction synthétisante entre le galactose et l'alcool éthylique sous l'influence du képhir [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), VII, 110, 1913 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CLV, 1552, 1912.

89. — Synthèse de glucosides α à l'aide de la glucosidase α, enzyme contenu dans la levure basse séchée à l'air : méthylglucoside α et éthylglucoside α [en collaboration avec MM. Bourquelot et M. Bridel] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), VII, 145, 1913 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CLVI, 168, 491, 1913.

90. — Sur la destruction de la glucosidase α en milieu alcoolique [en collaboration avec MM. Bourquelot et M. Bridel] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), VII, 233, 1913 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CLVI, 491, 1913.

91. — Synthèse de galactosides d'alcools à l'aide de l'émulsine, II : propylgalactoside β et benzylgalactoside β [en collaboration avec MM. Bourquelot et M. Bridel] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), VII, 285, 1913 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CLVI, 330, 1913.

92. — Synthèse biochimique de glucosides d'alcools (glucosides α) à l'aide de la glucosidase α, enzyme contenu dans la levure de bière basse séchée à l'air ; III : propylglucoside α et allylglucoside α [en collaboration avec MM. Bourquelot et M. Bridel] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), VII, 525, 1913 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CLVI, 1493, 1913.

93. — Synthèse de glucosides d'alcools à l'aide de l'émulsine, X : synthèse biochimique d'un glucoside isomère de la salicine, le salicylglucoside β [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), VIII, 49, 1913 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CLVI, 1790, 1913.

94. — Synthèse biochimique d'hexobiose par l'action de l'émulsine des amandes sur le glucose [en collaboration avec MM. Bourquelot et J. Coirre] ; *C. R. Soc. Biol.*, LXXV, 182, 1913.

95. — Synthèse biochimique d'un sucre du groupe des hexobioses, le gentiobiose [en collaboration avec MM. Bourquelot et J. Coirre] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), VIII, 441, 1913 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CLVII, 732, 1913.

96. — Synthèse biochimique des d-galactosides α. Ethylgalactoside α [en collaboration avec M. A. Aubry] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), IX. 327, 1914 ; *C. R. Soc. Biol.*, LXXVI, 425, 1914.

97. — Synthèse biochimique des d-galactosides α. Méthylgalactoside α [en collaboration avec M. A. Aubry] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), IX, 225, 1914 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CLVIII, 204, 1914.

98 — Application de la méthode biochimique à l'étude des feuilles fraîches d'*Hakea laurina*. Extraction de québrachite et d'arbutine [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), XIX, 251, 1919 ; *C. R. Ac. des Sciences*, CLXVIII, 414, 1919.

99. — Sur la conservation du ferment oxydant des Champignons ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), XX, 241, 1919 ; *C. R. Soc. Biol.*, LXXXII, 798, 1919.

100. — Essai de synthèse biochimique d'un mannobiose [en collaboration avec M. Bourquelot] ; *Journ. de Pharm. et de Chim.* (7), XXI, 81, 1920.

101. — Présence dans le Mélilot et l'Aspérule odorante de glucosides fournissant de la coumarine sous l'influence hydrolysante de l'émulsine [en collaboration avec M. Bour-

quelot]; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (8), XXII, 289, 1920; *C. R. Ac. des Sciences*, CLXX, 1545, 1920.

102. — Sur l'hydrolyse du méthyl-*d*-mannoside α par les ferments solubles; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), XXIII, 409, 1921; *C. R. Ac. des Sciences*, CLXXII, 766, 1921.

PUBLICATIONS ET ARTICLES SCIENTIFIQUES DIVERS.

I. — **Altération et conservation des médicaments chimiques et galéniques**; *Thèse pour le concours d'agrégation (Pharmacie)*, Paris, 1909.

II. — **Dictionnaire de physiologie de Charles Richet.** — J'ai rédigé pour ce Dictionnaire les articles suivants : *Emulsine*, *Glucosides*, *Lactiques (Acides) et Lactates*, *Lactique (Fermentation)*, *Maltose* ; ce dernier article n'est pas encore paru.

III. — **Revue scientifique.** — J'ai publié dans ce journal les articles suivants :

Sur la recherche et l'étude des glucosides végétaux ; *Rev. scient.*, 48e année, 2e semestre, 257, 1910.

Application des méthodes biochimiques à l'étude des plantes médicinales et des médicaments qui en dérivent ; *Rev. scient.*, 50e année, 2e semestre, 321, 1912.

IV. — **Rapport présenté au XIe Congrès international de Pharmacie,** La Haye, 1913. — Pour les remèdes dont la teneur est fixée par des exigences internationales, il est nécessaire d'avoir des formules internationales déterminant cette teneur ; *C. R. du XIe Congrès international de Pharmacie*, I, 471, 1913.

La conclusion de ce Rapport est indiquée dans *Journ. de Pharm. et de Chim.* (7), VIII, 364, 1913.

V. — **Revues**.

Sur les anesthésiques locaux ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), IX, 247, 296, 1899.

La nouvelle Pharmacopée suédoise ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XV, 305, 1902.

La nouvelle Pharmacopée croate ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XV, 565, 1902

La nouvelle Pharmacopée espagnole ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXIII, 185, 1906.

La nouvelle Pharmacopée hollandaise ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXIII, 477, 1906.

La nouvelle Pharmacopée suisse ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (6), XXVII, 480, 1908.

La dernière édition de la Pharmacopée allemande ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), III, 345, 1911.

Supplément à la Pharmacopée hollandaise ; *Journ. de Pharm. et de Chim.* (7), III, 403, 1911.

Sur l'unification du titre de l'opium et des préparations d'opium ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), VII, 292, 1913.

Recherches comparées sur les méthodes utilisées dans les diverses Pharmacopées pour le dosage des principes actifs contenus dans les drogues héroïques et dans les médicaments qui dérivent de ces dernières ; d'après M. H. Dichgans ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, (7), X, 238, 1914.

VI. — **Journal de Pharmacie et de Chimie**. — Depuis plus de 20 ans, je collabore assidûment à ce journal. J'y ai résumé un très grand nombre de travaux originaux parus dans des périodiques français ou étrangers, ayant trait aux sujets les plus divers, mais présentant ce caractère commun de se rattacher à des sciences d'application pharmaceutique.

Exposé sommaire des résultats des Travaux originaux.

Je réaumerai très brièvement, dans cet Exposé, les principaux résultats acquis au cours de mes recherches originales en me conformant, dans la mesure du possible, à l'ordre d'exposition suivi dans l'Ap rçu général. Comme toute classification, celle-ci paraîtra parfois artificielle et arbitraire ; elle a au moina le mérite de rapprocher lea recherches de même ordre. Certains mémoirea originaux, par la nature variée des aujets qu'ila traitent, pourraient être indifféremment classés dans divers chapitres ; il a été évidemment impossible de les morceler et on les trouvera rangéa aoua le titre qui m'a paru leur convenir de préférence.

Les travaux purement chimiques n'ont pas été raassemblés dans un Chapitre apécial. On les trouvera à la suite des recherchea de biochimie qui en ont été le point de départ et la raison d'exécution.

Dana sea grandea lignes, la classification suivie sera la auivante :

I. Principes immédiats végétaux.

- A. Hydrates de carbone non sucrés.
- B. Sucrea.
- C. Glucosides.

II. Ferments aolubles.

- A. Ferments solubles en général et recherches sur des fermenta solubles de apécificité déterminée.

B. Utilisation des ferments solubles comme réactifs de laboratoire.

1. Recherche et dosage de certains principes immédiats.

2. Obtention de composés chimiques divers en utilisant l'action spécifique, hydratante ou oxydante, de ferments solubles déterminés.

3. Synthèses biochimiques.

III. Pharmacie.

I. PRINCIPES IMMÉDIATS VÉGÉTAUX.

A. Hydrates de carbone non sucrés.

1. Pectines.

Les pectines étudiées sont celles de Gentiane, de Groseille à maquereau et de Cynorrhodon.

PECTINE DE LA RACINE DE GENTIANE [11, 14, 15, 16] (1).

La matière gélatineuse de la racine de Gentiane a été définitivement caractérisée comme *pectine*. Cette pectine n'existe pas toute formée dans la Gentiane, car la poudre de cette drogue traitée directement par l'eau froide ne cède à celle-ci aucune substance précipitable par l'alcool ; elle apparaît sous l'action de l'eau chaude ou de l'alcool bouillant. Il existe donc, dans la racine de Gentiane, un principe insoluble dans l'eau (pectose de Frémy ?) qui peut, par une première hydratation comparable à celle qui change l'amidon en empois, se transformer en matière gélatineuse soluble ou pectine.

La poudre de Gentiane épuisée par l'alcool à 80° bouillant constitue une matière première aisément utilisable pour la préparation de la pectine ; celle-ci peut en être extraite par l'eau froide, par l'eau chaude ou par l'eau acidulée. En dehors de caractères communs qui les font ranger tous dans le groupe des pectines, les produits ainsi obtenus possèdent

(1) Les chiffres entre crochets indiquent les numéros correspondant aux Mémoires originaux dont la liste chronologique a été antérieurement donnée, avec toutes les indications de collaboration et de publication qui s'y rapportent ; ces indications, non plus que les titres complets des Mémoires, ne seront donc plus généralement reproduites au cours de cet Exposé.

des propriétés d'ailleurs variables suivant le mode d'obtention. Le pouvoir rotatoire $[\alpha]_D$ peut ainsi passer de + 82°,3 (pectine obtenue par l'eau seule à 110°) à + 145°,3 (produit obtenu par digestion à 80° dans l'eau acidulée par l'acide sulfurique à 2 p. 100) Dans ce dernier cas, il est possible qu'on ait une pectine mélangée d'hydrates de carbone fortement dextrogyres que l'acide enlève à la membrane cellulaire.

Traitée à chaud par l'acide azotique de densité 1,15, la pectine de gentiane donne de l'acide mucique. Hydrolysée à 110° par l'acide sulfurique dilué, elle fournit de l'arabinose qui a été isolé à l'état cristallisé.

Si l'on fait agir les ferments de l'*Aspergillus niger* sur la poudre de racine de Gentiane, on constate que celle-ci est devenue susceptible de céder directement à l'eau une certaine proportion de pectine. C'est donc que cette dernière a été formée à partir de la pectose présumée, sous l'influence d'un enzyme spécial, qu'on pourrait appeler *propectase*.

La diastase obtenue avec l'orge germée agit sur la pectine de gentiane, en la rendant incoagulable par la pectase et en donnant naissance à des matières réductrices. Si on soumet la pectine d'une part, à l'action de la salive qui est, comme l'on sait, une solution d'amylase très active, et, d'autre part, à l'action du liquide d'*Aspergillus* qui renferme aussi de l'amylase et, en outre, de la tréhalase et d'autres ferments solubles, on aboutit, dans les deux cas, à des résultats négatifs, c'est-à-dire qu'on n'observe d'action sur la pectine, ni avec la salive, ni avec le liquide d'*Aspergillus*. On peut donc admettre que l'orge germée renferme, à côté de l'amylase et de la tréhalase, un ferment soluble spécial, la *pectinase*, agissant sur la pectine de Gentiane.

Appendice. — Sur la membrane cellulaire de la racine de Gentiane [22].

Ce travail a été fait à l'occasion de nos recherches sur la pectine de Gentiane. On avait été amené à épuiser la poudre de racine de Gentiane successivement par l'eau froide, par l'alcool bouillant et par l'acide sulfurique étendu bouillant. Le résidu représentait la partie la plus résistante de la membrane cellulaire. Ce résidu, maintenu pendant 24 heures en contact avec de l'acide sulfurique à 75 pour 100, puis hydrolysé en milieu sulfurique à 2,50 pour 100 (méthode Bracon-not-Flechsig) a donné du glucose-*d* ($[\alpha]_D = + 52°,51$).

Pectine de groseille a maquereau [21].

Les groseilles à maquereau épuisées par l'alcool bouillant ont été traitées par l'eau à 110° ; la pectine a été obtenue par précipitation de la liqueur aqueuse par l'alcool.

Cette pectine possède un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = + 194°,1$.

Comme la pectine de Gentiane, elle donne de l'acide mucique par l'acide azotique et de l'arabinose par hydrolyse au moyen de l'acide sulfurique dilué.

La pectinase détruit également la coagulabilité de la pectine de groseille à maquereau par la pectase.

Pectine de Cynorrhodon [23].

La pectine s'y trouve en majeure partie toute formée de sorte qu'on peut l'extraire par une simple macération dans l'eau.

Son pouvoir rotatoire est $[\alpha]_D = + 165°$. Elle donne, comme les deux pectines précédemment étudiées, de l'acide mucique et de l'arabinose.

Soit en solution, soit déjà coagulée par la pectase, elle est détruite par la pectinase, avec formation de matières réductrices.

2. Hydrates de carbone des albumens cornés.

Albumen de la graine de Caroubier [24, 27].

Cet albumen traité par l'acide sulfurique à 3-4 pour 100, à 110°, donne un mélange de sucres composé seulement de galactose et de mannose. Ces deux sucres ont été obtenus à l'état pur et cristallisé, le galactose ($[\alpha]_D = + 78°,9$, $t = 25°$), par cristallisation directe, le mannose ($[\alpha]_D = + 14°,2$) après passage par la mannosehydrazone et décomposition de cette dernière par l'aldéhyde benzoïque. Le résidu d'albumen non attaqué dans cette hydrolyse ménagée s'élève à 12-14 pour 100.

Ce résidu hydrolysé à son tour à l'ébullition par l'acide sulfurique à 2,50 pour 100, après un contact de 24 heures à froid avec l'acide sulfurique à 75 pour 100 (méthode Braconnot-Flechsig), a été saccharifié à son tour, en donnant presque en totalité du mannose.

En somme, les hydrates de carbone de l'albumen de Caroubier qui représentent, d'après M. Effront, les quatre cinquièmes environ de la graine, sont constitués par un mélange d'anhydrides du mannose (mannanes) et d'anhydrides du galactose (galactanes), à des états moléculaires plus ou moins condensés. Une grande partie des mannanes et la totalité des galactanes sont à l'état d'hémicelluloses, hydrolysables par l'acide sulfurique étendu ; le reste de la mannane étant à l'état de *mannocellulose*. Peut-être entre-t-il dans leur composition une petite proportion de *dextrocellulose*, constituant, par exemple, la trame cellulaire ; ce qui expliquerait que le sucre réducteur obtenu dans l'hydrolyse par la méthode de Braconnot-Flechsig ne se retrouve pas intégralement sous forme de mannose ; mais l'existence de cette dextrocellulose n'est pas absolument démontrée.

Hydrates de carbone de réserve des graines de Luzerne et de Fenugrec [31].

En 1882, M. Müntz a retiré de la graine de Luzerne un hydrste de carbone qu'il a sppelé *galactine* ; il a établi que cette galactine, soluble dans l'eau, est insoluble dsns l'alcool et que, traitée à chaud par l'acide sulfurique étendu, elle donne du galactose et un sucre qu'il n'a pu isoler à l'étst cristallisé, ni déterminer. Nos recherches montrent que ce sucre est du *mannose*.

D'autre part, ls galactine, contrairement à ce que pensait M. Müntz, ne provient pss du tégument de ls graine, msis constitue une matière de réserve de l'albumen de cette dernière.

Ls galsctine de la graine de Luzerne est dextrogyre ($[\alpha]_D = +84°,26$) ; c'est en réslité une *mannogalactane* qui, hydrolysée par l'scide sulfurique à 2,5 pour 100, fournit des poids sensiblement égaux de mannose et de galsctose.

La galactine qu'on peut extraire des grsines de Fenugrec est aussi une mannogalactane dextrogyre, dans lsquelle les proportions relatives de mannanes et de galactanes sont un peu différentes de celles de la Luzerne :

	Mannanes pour 100	Galactanes pour 100
	—	—
Luzerne...............	56,08	43,91
Fenugrec..............	50,93	49,06

Ls *séminase*, dont il sera psrlé plus loin, à propos des ferments solubles, hydrolyse les mannogalactanes de Luzerne et de Fenugrec en donnant, comme les acides, du mannose et du galsctose, sucres réducteurs assimilables.

Hydrate de carbone de réserve de la graine de *Trifolium repens* [32].

Cet hydrate de csrbone est tout à fait comparable à ceux des graines de Luzerne et de Fenugrec. Il contient, pour 100, 61,09 de msnnanes et 38,90 de galsctanes.

Albumen de la graine de *Phœnix canariensis* [38].

L'hydrolyse par les acides a été faite en trois opérations successives : par l'acide sulfurique à 3 pour 100, par l'acide sulfurique à 4 pour 100 et enfin suivant la méthode Braconnot-Flechsig.

L'albumen de la graine de *Phœnix canariensis*, qui renfsrme 9,8 d'eau et 8,62 de matières grasses pour 100, fournit ainsi 62,4 pour 100 de sucre réducteur exprimé en dextrose, dont 43 8 de mannose et 0,90 de galactose ; le reste, c'est-à-dire 17,7 étant constitué par une ou plusieurs matières sucrées ou tout au moins réductrices non déterminées. Le mannose obtenu ns provient pas d'une mannane unique, mais de mannanes diversement condensées, dont les plus résistantes ne peuvent être saccharifiées que par une hydrolyse énergique.

La méthode de Braconnot-Flechsig appliquée directement à la poudre de graine de *Phœnix canariensis* conduit à un procédé de préparation du mannose très avantageux

Pendant la germination des graines de *Phœnix canariensis*, il y a production d'un ferment soluble, capable d'hydrolyser les mannanes de l'albumen de ces graines, avec production ds mannose qui est utilisé au fur et à mesure de sa formation ; ce ferment, sécrété par le cotylédon, pénètre dans l'albumen et imprègne au moins les portions de cet albumen qui touchent au cotylédon. Cs ferment diffère de la séminase des Légumineuses, car celle-ci est sans action sur l'albumen de *Phœnix canariensis*.

B. **Sucres.**

Gentianose et Gentiobiose [36, 41, 42, 43].

Nos recherches montrent qus le gsntianose est un hexotriose auquel on doit attribuer la formuls $C^{18}H^{32}O^{16}$, formule avec laquelle s'accordent d'ailleurs les données de l'analyse

centésimale de ce sucre publiée par A. Meyer. Le gentianose n'est pas réducteur ; il est dextrogyre : $[\alpha]_D = + 31°,5$.

Traité par l'invertine ou par l'acide sulfurique très étendu (2 pour 1000), bouillant, le gentianose se dédouble en gentiobiose et en lévulose, suivant l'équation :

$$\underset{\text{Gentianose}}{C^{18}H^{32}O^{16}} + H^2O = \underset{\text{Gentiobiose}}{C^{12}H^{22}O^{11}} + \underset{\text{Lévulose}}{C^6H^{12}O^6}$$

Traité par le liquide fermentaire d'*Aspergillus niger* ou par l'acide sulfurique moins étendu, à 3 pour 100 par exemple, le gentianose donne du dextrose et du lévulose conformement à l'équation :

$$\underset{\text{Gentianose}}{C^{18}H^{32}O^{16}} + 2\ H^2O = 2\ \underset{\text{Dextrose}}{C^6H^{12}O^6} + \underset{\text{Lévulose}}{C^6H^{12}O^6}$$

Le *gentiobiose*, $C^{12}H^{22}O^{11}$, possède une saveur amère. Il peut être obtenu sous plusieurs formes. Cristallisé dans l'alcool méthylique, le gentiobiose fixe deux molécules de cet alcool. Il fond vers 85°,5 et présente le phénomène de la multirotation, son pouvoir rotatoire, dextrogyre, étant beaucoup plus élevé au moment de la dissolution. Obtenu dans l'alcool éthylique, le gentiobiose cristallise sans alcool ; il fond à 190-195°. Son pouvoir rotatoire ($[\alpha]_D = + 9°,61$, moyenne de plusieurs observations) est d'abord gauche, au moment de la dissolution.

Le gentiobiose réduit la liqueur cupro-potassique, sensiblement comme le maltose.

L'acide acétique dilué, à 5 pour 100, ne dédouble pas le gentiobiose, même à 100°. L'acide sulfurique à 2 pour 1000 est à peu près sans action sur le gentiobiose, même à l'ébullition ; par contre, l'hydrolyse s'effectue régulièrement à 105-110°, avec de l'acide sulfurique à 3 pour 100. Le dédoublement du gentianose se fait ainsi en 2 molécules de glucose :

$$C^{12}H^{22}O^{11} + H^2O = 2\ C^6H^{12}O^6$$

Le liquide fermentaire d'*Aspergillus niger* effectue complètement ce dédoublement. L'invertine est sens ection sur le gentiobiose. L'émulsine des amandes l'hydrolyse, per sa gentiobiase.

Ce même ferment agit légèrement sur le gentianose et l'étude anelytique de son action montre que celle-ci ne peut s'expliquer que par un dédoublement du gentianose en glucose, d'une part, et en sucre de canne ou ûn sucre analogue d'autre pert (1) :

$$\underbrace{C^{18}H^{32}O^{16} + 2H^2O = \underset{\text{Lévulose}}{C^6H^{12}O^6} + \underset{\text{Glucose-d}}{C^6H^{12}O^6}}_{} + \underset{\text{Glucose-d}}{C^6H^{12}O^6}$$

Saccharose

La levure *haute* ne fait pas fermenter le gentiobiose. Si aux liquides d'hydrolyse du gentienose par l'acide sulfurique à 2 pour 1000 ou par l'invertine, ou bien encore à des solutions de gentianose même, on ajoute de la levure haute, il y aura destruction du lévulose, le gentiobiose n'étent pas modifié ; il en résulte que, les liquides ne contenant plus que ce dernier sucre, celui-ci devient elors facile à isoler. Le gentiobiose fermente sous l'influence de certaines levures *basses*.

PRÉPARATION DU GENTIOBIOSE EN PARTANT DE LA POUDRE DE GENTIANE [45].

Le sucre de canne, le gentianose et le gentiopicrine, qui existent dans la recine fraîche de Gentiene, ont disperu en grande partie dans la poudre et en totalité dens l'extrait aqueux de le Pharmacopée françeise ; il reste, par contre, une petite proportion de gentiobiose, résultent de l'action de l'invertine de la drogue sur le gentianose primitif.

En fait, bien que les rendements soient reletivement

(1) Cette hypothèse a été confirmée par MM. Bourquelot et Bridel qui, en 1920, ont obtenu du saccharose, par action de l'émulsine des amandes sur le gentianose (*Journ. de Pharm et de Chim.*, (7), XXII, 241, 1920).

faibles, on peut préparer le gentiobiose en partant de la poudre ou de l'extrait de gentiane.

Sacchanose. — Présence simultanée du saccharose et du gentianose dans la racine fraiche de Gentiane [34].

Au cours des traitements de la racine fraîche de Gentiane, en vue de l'obtention du gentianose, on a, simultanément, isolé du saccharose. La présence de ce dernier ajoute considérablement aux difficultés que l'on rencontre dans la préparation du gentianose.

Les deux sucres paraisssnt se déposer par portions successives, il ne faut pas négliger de s'assurer à chaque nouvelle cristallisation, par un essai au polarimètre, de la nature du produit critallisé.

Raffinose. — Sa présence dans le *Taxus baccata* L. [64].

Cet hexotriose a été isolé des feuilles et des jeunes rameaux d'If, au cours de l'extraction de la taxicatine, glucoside nouveau, dédoublable par l'émulsine, contenu dans cette plante. Il a été préparé en passant par ses combinaisons plombique ammoniacale et barytique. Il est accompagné dans le végétal par une petite quantité de saccharose, fait à rapprocher de la présence simultanée du saccharose et du gentianose dans la Gentiane. Le gentianose et le raffinose peuvent être considérés, en effet, comme contenant une molécule de sucre de canne combiné, de laquelle le lévulose peut être séparé au moyen de l'invertine de la levure ; C. Neuberg a précisément réussi, au moyen de l'émulsine des amandes, à dédoubler le raffinose en sucre de canne et galactose-*d*.

Mannose. — Son dosage en présence d'autres sucres [25].

La phénylhydrazine peut être employée au dosage du mannose, sous forme de mannosephénylhydrazone, dans les

recherches de chimie végétale, en particulier dans l'analyse des produits d'hydrolyse où le mannose est souvent accompagné de galactose, d'arabinose et même de composés analogues aux dextrines. On obtiendra des résultats suffisamment précis si l'on opère, à une température basse, sur des solutions renfermant de 3 à 5 pour 100 de mannose.

C. *Glucosides.*

GENTIOPICRINE. — SA PRÉPARATION [33].

Vingt-deux kilogrammes de racine fraîche de Gentiane, traités d'après le procédé décrit, ont fourni environ 250 gr. de gentiopicrine cristallisée.

Desséchée dans le vide sulfurique jusqu'à poids constant, celle-ci possédait, en solution aqueuae à 2 pour 100, à 15-20°, un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D$ égal à — 196° (moyenne de plusieurs observations faites sur des produits provenant de criatallisations différentes)

AUCUBINE, GLUCOSIDE DE L'*Aucuba japonica* L. [40, 53].

La méthode de recherché biochimique dea glucosides dédoublables par l'émulsine montre qu'un tel glucoside existe en forte proportion dans les graines d'*Aucuba japonica.*

Pour extraire ce glucoside, il vaut mieux opérer sur les graines fraîches que l'on découpe en les laissant tomber dans l'alcool bouillant. On peut aussi opérer sur un produit desséché, mais alors il faut effectuer rapidement la dessiccation des graines entières et non broyer les grainea fraîches avant de lea mettre à aécher.

L'aucubine cristallise facilement dans les solutions alcooliques provenant du traitement des extraits aqueux qui la contiennent. Ces extraits doivent avoir été préalablement débarrasséa par fermentation des aucres qui accompagnent l'aucubine.

L'aucubine cristallisée dans l'alcool à 85° se présente sous forme d'aiguilles incolores, inodores, à saveur douceâtre, puis légèrement amère ; elle fond à 181°. Elle retient une molécule d'eau. Son pouvoir rotatoire est : $[\alpha]_D = -164°,9$, ce qui correspond, pour le produit anhydre, à $-174°,4$.

Les acides minéraux et organiques dédoublent l'aucubine même à froid et même s'ils sont très dilués. En même temps que les solutions deviennent réductrices, elles prennent, et cela d'autant plus rapidement que l'acide est plus concentré une teinte jaune-verdâtre. Il se fait, en outre, lorsque la teinte est déjà assez foncée, un précipité brunâtre qui augmente peu à peu. Finalement, on a un liquide incolore, tenant en suspension un produit brun floconneux. De plus, on perçoit une odeur aromatique, rappelant un peu celle de l'aubépine, qui provient d'une action secondaire de l'acide sur le précipité.

Le sucre formé dans l'hydrolyse de l'aucubine est du glucose-*d*.

L'analyse élémentaire et les essais cryoscopiques conduisent à attribuer à l'aucubine cristallisée la formule $C^{13}H^{19}O^8 + H^2O$, l'équation de son dédoublement devant s'écrire :

$$C^{13}H^{19}O^8 + H^2O = C^6H^{12}O^6 + C^7H^9O^3$$

Le nom d'***aucubigénine*** a été donné au corps complémentaire du glucose, de formule $C^7H^9O^3$; ce corps très altérable, n'a pu être isolé.

L'aucubine, essayée sur le cobaye et le lapin, ne possède pas de propriétés toxiques, même à des doses relativement élevées.

On retrouve l'aucubine dans tous les organes de l'*Aucuba*, la proportion de glucoside croissant dans l'ordre suivant : racine, tige, feuille et graine.

Les feuilles d'*Aucuba* contiennent aussi de l'émulsine et de la lactase.

Présence de l'aucubine dans le genre *Garrya* [78].

L'émulsine a été décelée dans trois espèces appartenant au genre *Garrya: Garrya elliptica* Doug., *G. macrophylla* Benth. et *G. Thureti* Carr.

Utilisation de l'aucubine par l'*Aspergillus niger* [80].

L'aucubine ne peut être utilisée pour la nutrition de la plante qu'après hydrolyse préalable ; or, cette hydrolyse ne devient notable, en milieu neutre, que lorsqu'il s'est déjà constitué une quantité de tissu végétal capable de sécréter des enzymes, et particulièrement de l'émulsine, en quantité appréciable ; ce fait explique qu'on assiste à un développement d'abord très lent, puis de plus en plus rapide de la moisissure.

Les expériences ne permettent pas de résoudre la question de savoir si l'aucubigénine ou ses produits d'altération concourent à la nutrition de la plante ; mais, par contre, le fait n'est pas douteux pour le glucose qui accompagne l'aucubigénine dans l'hydrolyse et nos expériences de cultures, faites à partir des conidies elles-mêmes, montrent finalement que la moisissure peut se constituer aux dépens du glucoside, à l'exclusion de tout hydrate de carbone.

Glucosides cyanhydriques.

Prulaurasine [57, 58, 60, 66].

Ce glucoside, inconnu avant mes recherches, a été isolé des feuilles *fraîches* de Laurier-cerise, sans emploi d'aucun agent déféquant et en n'utilisant que des dissolvants neutres.

Cristallisée de ses solutions dans l'éther acétique, additionnées d'éther anhydre, elle se présente sous forme d'aiguilles déliées.

Elle est incolore, inodore et possède une saveur amère.

Elle fond à 120-122°. Elle est très soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther acétique ; elle est insoluble dans l'éther. $[\alpha]_D = -52°,7$.

L'émulsine dédouble la prulaurasine, en donnant de l'acide cyanhydrique, du glucose-*d* et de l'aldéhyde benzoïque ; ce dernier composé peut être exactement dosé sous forme de benzaldéhydephényldrazone, en opérant dans des conditions bien déterminées.

Le dosage des divers produits d'hydrolyse ainsi que l'analyse élémentaire et l'essai cryoscopique de la prulaurasine, conduisent à attribuer à celle-ci la formule $C^{14}H^{17}NO^6$ et à écrire l'équation de son dédoublement sous l'influence de l'émulsine :

$$C^{14}H^{17}NO^6 + H^2O = C^6H^{12}O^6 + HCN + C^7H^6O$$

Les essais tentés en vue de retrouver la prulaurasine chez d'autres Rosacées que le Laurier-cerise, ont conduit à un résultat positif pour le *Cotoneaster microphylla* Wall. J'ai pu extraire des rameaux feuillus de cette plante, récoltés en avril, un produit qui a été identifié à la prulaurasine.

La prulaurasine a été aussi obtenue par *voie biochimique* en faisant agir un ferment de la levure de bière, sur l'isoamygdaline ; celle-ci avait été préparée elle-même par isomérisation de l'amygdaline au moyen de solutions très étendues de baryte.

Amygdonitrileglucoside [65, 83].

Ce glucoside, isomère de la prulaurasine, préparé pour la première fois par Em. Fischer, en faisant agir les ferments de la levure sur l'amygdaline, a été extrait, à l'état pur et cristallisé, des jeunes rameaux frais de *Cerasus Padus* Delarb., récoltés dans la première quinzaine d'avril Il n'avait pas encore été rencontré dans les végétaux.

L'amygdonitrileglucoside a été isolé aussi des feuilles fraîches de *Photinia serrulata* Lindl., récoltées en mars ; il

y est accompagné, vraisemblablement, d'autres principes dédoublables par l'émulsine, parmi lesquels se trouve peut-être la prulaurasine.

Amygdaline [59].

Le glucoside cyanhydrique des semences fraîches d'*Eriobotrya japonica* ou Néflier du Japon, récoltées en juin, a été caractérisé comme amygdaline, après isolement à l'état pur et cristallisé.

Dans des recherches faites sur le même sujet, en 1885, Lehmann pensait que le glucoside cyanhydrique des semences d'*Eriobotrya* était surtout constitué par le principe chimique qu'il avait désigné antérieurement sous le nom de *laurocérasine*. Par mes recherches sur la prulaurasine, j'ai démontré que ce mot de laurocérasine, qui ne s'applique pas à un principe défini et isolé à l'état pur, devait disparaître de la littérature scientifique.

Isoméries dans les glucosides cyanhydriques [62, 63].

Si nous envisageons les glucosides suivants qui, hydrolysés par l'émulsine, donnent tous du glucose *d*, de l'aldéhyde benzoïque et de l'acide cyanhydrique, *amygdaline*, *isoamygdaline*, *amygdonitrileglucoside* (ou *prunasine*), *prulaurasine*, *sambunigrine*, nous voyons que ces divers glucosides peuvent d'abord être rangés en deux séries, suivant qu'ils fournissent dans leur dédoublement deux ou une molécule de glucose. On a ainsi :

SÉRIE I.

Amygdalines ou Phénylglycolonitrile-biosides $C^{20}H^{27}NO^{11}$.

	$[\alpha]_D$
Amygdaline	— 39°,7
Isoamygdaline	— 51°,3

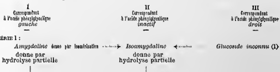
SÉRIE II.

Phénylglycolonitrile-glucosides.

	$[\alpha]_D$
Amygdonitrileglucoside (ou prunasine).........	— 26°,9
Prulaurasine................................	— 52°,7
Sambunigrine................................	— 76°,3

Pour comprendre les appellations génériques de ces séries, il faut se rappeler que, sous l'influence de l'acide chlorhydrique *concentré* et *chaud*, les glucosides considérés se dédoublent en donnant de l'acide phénylglycolique, $OH\,CH\left\langle\begin{matrix}CO^2H\\ C^6H^5\end{matrix}\right.$, en même temps que de l'ammoniaque et du glucose. Ce sont donc des dérivés glucosiques du nitrile de l'acide phénylglycolique. Mais on connait trois acides phénylglycoliques, les acides phénylglycoliques gauche, inactif et droit. Or l'amygdaline et l'amygdonitrileglucoside donnent de l'acide phénylglycolique gauche ; l'isoamygdaline et la prulaurasine de l'acide phénylglycolique inactif, la sambunigrine de l'acide phénylglycolique droit.

Si on envisage, d'autre part, comment ces composés dérivent les uns des autres, les faits connus au moment de nos recherches peuvent se résumer dans le tableau suivant :



(1) En accord avec des prévisions que j'ai formulées en 1910 (*Rev. scient.*, 48e année, 2e sem., p. 265, 1910), ce glucoside a été préparé par V.K. KRIEBLE, par cristallisation fractionnée de l'isoamygdaline (*Journ. of the amer. chem. Soc.*, XXXIV, 716, 1912) ; il a été appelé *amygdaline-d* en raison de ce fait qu'il fournit de l'acide phénylglycolique droit ; de même, il conviendrait, d'après KRIEBLE, d'appeler l'isoamygdaline, amygdaline-*r* et l'amygdaline des amandes, la plus anciennement connue, amygdaline-*l*.
Les amygdalines-*l*,-*r* et -*d* pourraient également s'appeler *glucoprunasine*, *glucoprulaurasine* et *glucosambunigrine*.

Bakankosine [61, 73].

Ce nouveau glucoside, dédoublable par l'émulsine, a été retiré des semences de *Strychnos Vacacoua* Baill., où il existe en plus forte proportion dans les graines non mûres que dans celles arrivées à complète maturité.

La bakankosine cristallise dans l'eau en gros cristaux massifs incolores, inodores, très stables à l'air, contenant une molécule d'eau qu'ils ne perdent complètement qu'à 115-120°. Elle a un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = -205°,2$ (rapporté au produit anhydre).

La bakankosine est azotée ; elle est très lentement hydrolysée par les acides minéraux étendus et bouillants. Le glucose-*d* a été caractérisé dans ses produits d'hydrolyse.

Elle est également dédoublée par l'émulsine, mais avec une lenteur extrême ; c'est ainsi que, dans une solution aqueuse renfermant, pour 100 cm³, 2 gr. de bakankosine et 0 gr.,50 d'émulsine, la réaction n'était pas encore terminée au bout de 7 semaines (t = 18°-20°).

L'analyse élémentaire et l'essai cryoscopique conduisent à attribuer à la bakankosine cristallisée la formule $C^{16}H^{23}O^{8}N + H^{2}O$.

L'équation représentant l'action de l'émulsine ou de l'acide sulfurique étendu sur la bakankosine ne pourra être donnée avec certitude que lorsque l'on connaîtra la nature du ou des produits de dédoublement qui accompagnent le glucose. Provisoirement, comme il ne se forme qu'une seule molécule de glucose, on peut écrire :

$$C^{16}H^{23}O^{8}N + H^{2}O = C^{6}H^{12}O^{6} + C^{10}H^{13}O^{3}N.$$

La bakankosine n'est pas toxique ; on a pu en injecter à des cobayes, par voie hypodermique, des proportions correspondant à 0 gr.,28 par kilogramme d'animal, sans provoquer aucun accident ; on obtient le même résultat négatif en injectant des solutions de bakankosine additionnées longtemps

auparavant d'émulsine, de manière à faire agir les produits de dédoublement du glucoside.

Erytaurine [72].

Si on applique à la Petite Centaurée, la méthode biochimique de recherche des glucosides hydrolysables par l'émulsine, on constate que cette plante doit contenir, en forte proportion, un principe immédiat du groupe de ces derniers.

C'est ainsi que l'émulsine, agissant sur une solution dont 100 cm³ représentaient 50 gr. de plante sèche, a déterminé un retour vers la droite du plan de polarisation de 9°55' ($l=2$), soit 19°50' pour 100 grammes de plante sèche.

L'extraction du glucoside présumé qui, à première vue, paraît aisée, en considération de la forte proportion de ce principe, est en réalité très pénible.

On a pu néanmoins obtenir un produit cristallisé, l'*érytaurine*, dont l'étude est poursuivie actuellement et qui, d'après les recherches préliminaires auxquelles il a donné lien, ne peut être identifié avec aucun autre glucoside déjà connu.

L'érytaurine est incolore ; elle cristallise en petits cristaux prismatiques massifs ; elle possède une saveur fortement amère.

Son pouvoir rotatoire $[\alpha]_D$ a été trouvé égal à — 134°,4, valeur vraisemblablement trop faible en raison de ce fait que le produit n'a pu être soumis à une série de cristallisations suffisamment nombreuses, en vue d'une purification parfaite.

La solution aqueuse d'érytaurine est neutre; elle ne donne de précipité, ni avec l'acétate, ni avec le sous-acétate de plomb ; elle précipite avec ce dernier en présence d'ammoniaque. La solution ne donne aucune coloration avec le perchlorure de fer ; en présence de ferricyanure de potassium et de perchlorure de fer, elle donne une coloration bleue, indice d'une réduction du sel ferrique. La solution d'érytaurine,

bouillie avec la liqueur de Fehling, ne donne que des traces à peine sensibles d'oxydule de cuivre.

L'érytaurine est hydrolysée par l'émulsine quoique assez lentement ; la solution devient réductrice et la rotation, primitivement gauche, passe finalement à droite. La liqueur devient en même temps légèrement jaune et laisse déposer peu à peu un précipité jaune.

Arbutine [69].

L'essai cryoscopique montre que le produit commercial désigné sous le nom d'*arbutine* est bien, comme le pensait H. Schiff, un mélange d'*arbutine vraie*, glucoside de l'hydroquinose, et de *méthylarbutine*, glucoside de la méthylhydroquinone, contrairement à l'opinion de Hlasiwetz et Habermann, qui considéraient l'arbutine comme un glucoside complexe, $C^{25}H^{34}O^{14}$, renfermant les éléments de l'hydroquinone, de la méthylhydroquinone et du glucose.

L'arbutine vraie et ses dérivés, tels que la méthylarbutine, la benzylarbutine et la dinitroarbutine, sont hydrolysables par l'émulsine et donnent du glucose-*d* par hydrolyse. Ils obéissent à la règle commune énoncée au cours de recherches antérieures, à savoir que tous les glucosides hydrolysables par l'émulsine dérivent du glucose-*d* et sont lévogyres.

Préparation de l'arbutine vraie [77].

L'arbutine du commerce est dissoute dans l'alcool à 95° ; on ajoute à la liqueur une solution de potasse alcoolique. Il se fait alors un précipité blanc, d'abord sirupeux, puis entièrement cristallisé, qui est constitué par le dérivé potassique de l'arbutine vraie ; la méthylarbutine, qui ne contient pas d'oxhydrile phénolique, ne peut donner de combinaison analogue et reste en dissolution.

L'arbutine potassique, décomposée par l'acide acétique, en milieu alcoolique, fournit l'arbutine *vraie*, $C^{12}H^{16}O^7$, gluco-

side de l'hydroquinone, sans mélange de méthylarbutine. Cette arbutine est identique au glucoeide retiré du Poirier par M. Bourquelot et Mlle Fichtenholz.

Le pouvoir rotatoire de l'arbutine anhydre eet sensiblement égal à — 63°,5 ; il ne permet pae de différencier entre elles l'arbutine et la méthylarbutine ($[\alpha]_D$ = — 64°,2).

L'arbutine vraie peut donc être facilement préparée à l'état de pureté en utilisant eimplement l'arbutine commerciale, qui est un produit d'obtention facile.

Présence d'arbutine [et de québrachite] dans les feuilles d'*Hakea laurina* R. Br. [98].

On a isolé dee feuilles fraîches d'*Hakea laurina*, d'une part, de la *québrachite* ou méthylinosite gauche ($[\alpha]_D$ = —80°,6) et, d'autre part, de l'*arbutine*.

D'après les données de l'analyse biochimique, les feuilles d'*Hakea* doivent renfermer au moins deux glucoeides hydrolyeables par l'émuleine dont l'un (arbutine) a un indice de réduction enzymolytique (1) supérieur à 570, tandis que l'indice de l'autre (?) est inférieur à 260. Il eemble d'autre part, étant donnée la notable diminution de l'indice total à la fin de l'action de l'émulsine, que le second glucoeide eet en plus grande proportion que le premier ou qu'il s'hydrolyse plus lentement.

Coumarine. — Son mode de formation dans le Mélilot et l'Aspérule odorante [101].

On traite par l'eau à l'ébullition des feuilles et des rameaux *frais* de Mélilot officinal ; on obtient ainei un décocté dane lequel on ne décèle que des traces infinitéeimales de coumarine.

(1) Nombre de milligrammes de glucose formé dans 100 cm³ de solution sous l'influence de l'émulsine, pour un déplacement de la rotation de 1° vers la droite ($l = 2$).

Ce décocté, soumis à l'action de l'acide sulfurique dilué bouillant, fournit ensuite en quantité notable de la coumarine, dont l'apparition ne peut s'sxpliquer que par l'hydrolyse d'un principe immédiat la renfermant à l'état de combinaison.

On constate également la formation de coumarine, si on fait agir sur le décocté une *poudre fermentaire* obtenue simplement en épuisant par l'alcool *froid* le Mélilot frais broyé et en faisant sécher à 34-35° le tissu végétal ainsi traité. Dans cette expérience, la formation de coumarine est attribuabls, sans aucune contestation, à l'action hydrolysante d'un enzyms du Mélilot sur un principe de nature vraisemblablement glucosidique.

D'autre part, la méthode biochimique permet de déceler la présence de glucosides dédoublables par l'émulsine dans les *Melilotus officinalis* Wild. (feuilles et rameaux), *M. arvensis* Wallr. (plante entière) et *M. leucantha* Koch. (graines).

L'Aspérule odorante contient aussi des glucosides hydrolysables par l'émulsine, dont certains, au moins, fournissent de la coumarine. La quantité de ces principes glucosidiques est beaucoup moindre après qu'avant la floraison, puisque la quantité de glucose libéré par le ferment, qui était de 0 gr.,702 pour 100 gr. de plante, s'abaisse ensuite à 0 gr.,208.

Dans l'essai sur la plants défleurie, l'indice relatif à l'action de l'émulsins sst resté sensiblement le même pendant toute la durés de la réaction, ce qui laisse supposer qu'après la disparition des flsurs, il ne reste plus qu'un seul glucoside, celui dont l'indice est le plus élevé.

Qu'il s'agisse du Mélilot officinal ou ds l'Aspérule odorante, il est bien démontré qus l'apparition de la coumarine est liée au dédoublement d'un principe glucosidique sous l'influence de l'émulsine, cs ferment étant lui-même présent dans le végétal.

Géine et géase. — Origine et composition de l'essence de Benoite [55].

La racine fraîche de Benoîte, lorsqu'elle est intacte, ne pressnte pas d'odeur, mais si on la froisse entrs les doigts et si on attend quelques instants, il se développe une odeur caractéristique de girofle.

Nos recherches démontrent que, par écrasement des tissus, il se forme en effet une essence résultant de l'action d'un enzyme sur un glucoside. Il s'agit bien d'un glucoside spécial, qui a été désigné sous le nom de géïne ; la géïne, par hydrolyse, donne de l'*eugénol* qui a été caractérisé à l'état de benzoyleugénol.

La géïne résiste à la fermentation alcoolique et possède vraisemblablement un pouvoir rotatoire gauche ; le sucre réductsur qui se forme dans son dédoublement, à côté de l'eugénol, paraît devoir être identifié au glucoss-*d*.

La *géase* doit êtrs considérée comme un enzyms spécifique ; en sffet nous avons essayé de déterminer avec des ferments solubles variés le dédoublement de la géïne et nous avons cherché, en particulier, si ce ferment n'existerait pas dans les organes de certaines plantes susceptibles ds fournir des essences dans lesquelles a été signalés la présence d'eugénol. Les résultats ont été négatifs, sauf dans le cas où nous avons utilisé comme source de ferment une espèce voisine ds la Benoîte, le *Geum rivale* L.

La formation de l'essence dans la racine de Benoîte doit donc être rattachée à un processus déjà maintes fois signalé en physiologie végétale : action d'un enzyme sur un glucoside.

D. *Principes immédiats végétaux ne se rattachant pas aux groupes précédemment signalés.*

Tyrosine, leucine et asparagine dans la gousse verte de grosse fève [17,. 18].

Les gousses de grosse fève deviennent noires à la maturité. Nous en avons isolé de la *tyrosine*, qui doit en être considérée comme le principal chromogène : cette tyrosine s'oxyde et noircit à la maturité par un mécanisme analogue à celui qui détermine le noircissement de certains Champignons, comme le *Russula nigricans*.

A côté de la tyrosine, la gousse verte de grosse fève renferme aussi de la *leucine* et de l'*asparagine*. On remarquera que ces trois composés ont déjà parfois été rencontrés en même temps dans les germes ou plantules de quelques Légumineuses. Nul doute que leur formation simultanée ne soit due, dans ces divers cas, à un processus identique, — peut-être une sorte de processus digestif, que l'on voit se produire à une période où la vie de ces végétaux est très active.

II. FERMENTS SOLUBLES.

A. ***Ferments solubles en général et recherches sur des ferments solubles de spécificité déterminée.***

Les ferments solubles du *Polyporus sulfureus* Bull. [45].

Le *Polyporus sulfureus* sécrète un ensemble de ferments qui lui permettent d'attaquer et de rendre assimilables le maltose, le tréhalose, les glucosides, l'amidon et peut-être même les matières albuminoïdes. On doit remarquer que les substances dont il s'agit se rencontrent pour la plupart chez les végétaux sur lesquels croît le *Polyporus sulfureus* dont on peut ainsi s'expliquer les habitats variés.

Hydrolyse du mélézitose par les ferments solubles [8].

Le mélézitose est hydrolysé partiellement par l'un des ferments solubles que sécrète l'*Aspergillus niger*. L'hydrolyse exprimée en dextrose, d'après la réduction, correspondrait à la formation de 0 gr.,96 de ce sucre pour 2 gr.,448 de mélézitose; quant au pouvoir rotatoire, il passe de + 88°,15 à + 61°,2.

Action du chloroforme sur la maltase de l'*Aspergillus niger* [9].

Le chloroforme, même en solution aqueuse saturée, n'a pas d'influence sur la maltase sécrétée par l'*Aspergillus niger*.

Recherches relatives a la question des antiferments [47].

On a parfois signalé l'existence, dans certains liquides organiques, de substances de « nature fermentaire », possédant la propriété d'arrêter les réactions provoquées par les ferments solubles, sans détruire ces ferments ; et on leur a donné le nom d'*antiferments*.

Ces substances seraient de la nature des ferments, car il suffirait, pour en amener la destruction, de porter leur solution aqueuse à l'ébullition.

Or, nos recherches montrent qu'il existe des composés chimiques susceptibles, dans certaines conditions, de présenter les propriétés des antiferments : leurs solutions arrêtent l'action d'un ferment déterminé sans le détruire ; et ces solutions perdent cette propriété par ébullition.

Ainsi, il s'est trouvé que la chaux en dissolution, en présence de l'albumine de l'œuf, pouvait jouer vis-à-vis de l'invertine le rôle d'antiferment.

En effet, dans ces conditions, la chaux à de très faibles doses arrête l'action de l'invertine ; mais l'activité du ferment n'est que suspendue ; elle peut reprendre après précipitation de la chaux par l'acide carbonique ; d'autre part, l'action entravante de la chaux peut être détruite par ébullition.

De l'action successive des acides et des ferments solubles sur les polysaccharides a poids moléculaire élevé [50].

Les recherches ont porté sur les hydrates de carbone (mannanes) qui constituent, dans nombre de cas, la presque totalité des réserves alimentaires des albumens cornés. Certains de ces composés sont hydrolysés partiellement ou en totalité par l'ensemble des ferments solubles qui constitue la *séminase* et que renferme en abondance la graine de Luzerne germée. D'autres, au contraire, tout en fournissant du man-

nose à l'hydrolyse par les acides minéraux, résistent à ces ferments. L'expérience montre que, si ces derniers présentent cette particularité, c'est que la séminase ne renferme pas le ou les ferments solubles susceptibles d'effectuer les premiers stades de l'hydrolyse, premiers stades qu'il est précisément possible d'effectuer à l'aide d'un acide minéral.

Les recherches faites sur les hydrates de carbone de l'albumen des graines de *Phœnix canariensis* et de *Phytelephas macrocarpa* sont tout à fait concluantes à cet égard. Les mannanes de ces albumens, traitées par l'acide sulfurique, dans des conditions déterminées, deviennent attaquables par la séminase.

Il ressort de ces faits que l'ensemble des ferments solubles que produisent les graines de Palmiers pendant la germination renferme un ou plusieurs termes enzymotiques qui manquent dans la séminase de la graine de Luzerne, et qu'on peut considérer comme complémentaires de cette séminase dans l'action qu'elle est susceptible d'exercer sur ces albumens.

Sur la conservation du ferment oxydant des Champignons [99].

On peut facilement conserver, pendant un grand nombre d'années, le ferment oxydant des Champignons, sous forme de macérés glycérinés ou de sucs, dont le *Russula delica* (Vaill.) fournit la matière première. Il est remarquable de constater que les produits fermentaires ainsi obtenus peuvent garder leur activité pendant plus de vingt ans.

Au point de vue pratique, on voit combien il est facile d'avoir constamment à sa disposition, dans les laboratoires, un réactif biologique oxydant d'une très grande puissance dont la valeur et l'importance ont été largement démontrées au cours des nombreuses recherches dont il a déjà fait l'objet.

Emulsine.

Action de l'émulsine de l'*Aspergillus niger* sur quelques glucosides [2].

L'émulsine de l'*Aspergillus niger* s'est montrée active sur l'*amygdaline*, la *salicine*, la *coniférine*, l'*arbutine*, l'*esculine*, l'*hélicine*, la *populine* et la *phloridzine*.

Des résultats négatifs ont été obtenus avec la *solanine*, l'*hespéridine*, la *convallamarine*, la *convolvuline*, la *digitaline cristallisée*, la *jalapine* et l'*atractylate de potasse*.

Sur les propriétés de l'émulsine des Champignons [6].

L'émulsine de l'*Aspergillus niger* dédouble la populine et la phloridzine, ce que ne ferait pas l'émulsine des amandes ; la première n'agit pas sur le sucre de lait qui est dédoublé par la seconde. Pour ce qui est du dédoublement du sucre de lait par l'émulsine des amandes, il reste à démontrer que, dans ce cas, on a affaire à un ferment unique et bien déterminé et non à un mélange contenant de la lactase (1).

L'émulsine du *Polyporus sulfureus* peut être assimilée à celle de l'*Aspergillus niger* ; comme celle-ci, elle est sans action sur le sucre de lait.

Etude comparée de l'émulsine des amandes et de l'émulsine d'*Aspergillus niger* [7].

L'émulsine des amandes ne dédouble ni la populine, ni la phloridzine, alors que ces deux glucosides sont dédoublés par le ferment de l'*Aspergillus*.

Si l'on compare l'action des deux émulsines sur les gluco-

(1) L'individualité de la lactase a précisément été mise hors de doute dans des recherches postérieures [52].

sides suivants : amygdaline, coniférine, esculine, salicine et arbutine, on voit que l'ordre de vitesse, suivant lequel ces glucosidss sont dédoublés, n'est pas ls même pour les deux enzymes. On voit, par exemple, le ferment de l'*Aspergillus* agir plus rapidement sur l'arbutine qus sur les autres glucosides, tandis que le phénomène exactement inverse se produit avec le ferment des amandes. Remarque curieuse, ce dernier agit surtout sur l'amygdaline, qui est précisément le glucoside contenu à l'état naturel dans la même plante que lui.

Sur la présence de l'émulsine dans les Lichens et dans quelques Champignons non encore examinés a ce point de vue [12, 20, 26].

La méthode de recherche utilisée a une importance capitale au point de vue des résultats trouvés. Pour les Lichens, sn particulier, ls procédé employé généralement dans la recherche des fermsnts solubles, qui consiste à faire une macération aqueuse de la substance considérée et à sssayer le pouvoir fermentaire du macéré obtenu, ne donne, dans la plupart des cas, que des résultats nuls ou très défectueux : si, par exemple, l'on fait macérer dans de l'eau thymolée le lichen préalablement broyé avec du sable, le macéré filtré n'agit pas sur l'amygdaline ou met tout au moins un très long temps à agir. Il en est tout autrement si le lichen broyé est mis en contact direct avec la solution de glucosids ; l'action est, dans ce cas, beaucoup plus nette et beaucoup plus rapide. Il semble donc que le ferment soit fixé sur le tissu du végétal et qu'il ne puisse passer qu'avsc difficulté dans le liquide ambiant. A ce point de vue, la macération faite à une température supérieure à la température ordinaire, à 35° par exsmple, paraît favoriser la diffusion du ferment. Quoiqu'il en soit, cctte dernière reste toujours extrêmement faible.

J'ai pu démontrer la présence d'émulsine dans toutes les espèces de Lichens examinées, qui sont les suivantes :

Cladonia pyxidata Ach.	*Physcia ciliaris* D.C.
Cetraria islandica L.	*Ramalina fastigiata* Pers.
Evernia furfuracea Ach.	*Ramalina fraxinea* L.
Parmelia caperata D.C.	*Roccella Montagnei* Bell.
Peltigera canina Ach.	*Usnea barbata* L.
Pertusaria amara Nyl.	

J'ai recherché aussi l'émulsine dans un certain nombre de Champignons non encore examinés à ce point de vue. Sur 23 espèces examinées, il n'y en a qu'une, *Morchella esculenta* Pers., qui m'ait donné un résultat négatif. L'émulsine a été décelée dans toutes les autres :

Lycogala epidendron Fr.	*Polyporus nummularius* B.
Gymnosporangium clavariæforme Jacq.	— *Ribis* Schum.
	— *resinosus* Schrad.
Gymnosporangium Sabinæ (Dicks.) Wint.	— *brumalis* Pers.
	— *picipes* Fr.
Aecidium Ficariæ Pers.	*Merulius lacrymans* Wulf.
Uromyces Ficariæ (Schum).	*Hydnum suaveolens* Scop.
Lactarius rufus Scop.	*Peziza coccinea* Jacq.
Lentinus cochleatus Pers.	— *coronaria* (Jacq.).
Marasmius erythropus Pers.	*Aleuria Proteana* var. *sparassoïdes* Boud.
Panus stipticus B.	
Pleurotus ostreatus Jacq.	*Aspergillus fuscus* Bon.
Trametes suaveolens L.	

Sur quelques faits relatifs a l'apparition de l'émulsine [13, 26].

La quantité d'émulsine contenu dans l'*Aspergillus niger* n'est paa constante ; elle eat d'autant plus faible qu'on se rapproche de la germination ; il est probable que l'émulsine n'existe pas à l'origine et qu'elle se forme peu à peu pendant la végétation de la Mucédinée.

Si on cultive l'*Aspergillus* sur du liquide de Raulin contenant 1 pour 100 de nitrate d'ammoniaque, il n'y a pas de production d'émulaine. Si la culture ainsi obtenue sur milieu surnitraté est ensuite soumise à l'état de jeûne, par contact avec de l'eau distillée, par exemple, elle acquiert alors le pouvoir de sécréter de l'émulsine.

L'apparition de l'émulsine chez l'*Aspergillus* est donc liée à des conditions physiologiques spéciales du Champignon.

Comme pour l'*Aspergillus*, l'émulsine met un certain temps à apparaître chez les Phanérogames qui contiennent, en même temps que le ferment, le glucoside hydrolysable par ce dernier. C'est ce que montrent les expériences faites, à ce sujet, sur le *Cerasus avium* L. L'émulsine apparaît, d'ailleurs, bien avant que puisse être décelée l'amygdaline, sur laquelle elle est susceptible d'agir.

Recherches sur l'émulsine (*Thèse doct. Univ. Pharm.*) [26].

En même temps qu'un résumé général des connaissances acquises sur l'émulsine, en 1899, ce travail contient l'exposé de mes recherches originales sur ce ferment, recherches dont un certain nombre ont été résumées sous les titres précédents.

L'émulsine des amandes est un mélange de plusieurs ferments [48].

L'émulsine des amandes est, en réalité, un mélange fermentaire complexe qui renferme : 1° un ferment, qui est l'émulsine proprement dite, dont l'action n'a été observée jusqu'ici que sur les glucosides lévogyres donnant du dextrose par hydrolyse ; 2° une lactase ; 3° vraisemblablement une gentiobiase ; 4° souvent de l'invertine (1).

(1) Ces recherches ont été publiées en 1903; tous les travaux postérieurs en ont confirmé et même étendu les conclusions.

Séminase.

GERMINATION DE LA GRAINE DE CAROUBIER ; PRODUCTION DE MANNOSE PAR UN FERMENT SOLUBLE [28].

Pendant la germination de la graine de Caroubier, l'embryon produit un ferment soluble agissant sur l'albumen corné de cette graine à la façon de la diastase sur les albumens amylacés.

Il le liquéfie d'abord, puis le saccharifie, ainsi que le fait l'acide sulfurique étendu et chaud, en donnant naissance à des sucres réducteurs, parmi lesquels le mannose a été isolé à l'état cristallisé.

Toutes les parties de l'embryon, radicule et cotylédons, contiennent ce ferment. Il semble bien que celui-ci soit un ferment soluble spécial distinct de la diastase.

Ces recherches démontrent, pour la première fois, la production de mannose par un ferment soluble.

FERMENTS SOLUBLES PRODUITS, PENDANT LA GERMINATION, PAR LES GRAINES A ALBUMEN CORNÉ [29].

Les graines de Fenugrec et de Luzerne, et probablement beaucoup d'autres graines, sécrètent pendant la germination, comme cela a déjà été constaté pour la graine de Caroubier, des ferments solubles capables d'hydrolyser et de rendre assimilables les hydrates de carbone de réserve qui constituent la majeure partie de certains albumens cornés.

Leur action est, d'une part, comparable à l'action de la diastase sur l'amidon, puisqu'il en résulte la fluidification de ces albumens et leur transformation en sucres réducteurs. Elle est comparable, d'autre part, à l'action de l'acide sulfurique étendu. Si celui-ci laisse, en effet, un résidu, les ferments, lorsque leur action est suffisamment prolongée,

laissent aussi un résidu d'importance à peu près égale, que ce même acide sulfurique n'attaque que très faiblement.

Individualité de la séminase, ferment soluble des graines de Légumineuses a albumen corné [30].

Les graines germées de Fenugrec, de Luzerne et de Genêt commun contiennent, outre une petite quantité de diastase (amylase), une proportion beaucoup plus grande d'un ferment soluble particulier, agissant sur les hydrates de carbone de l'albumen corné des Légumineuses.

L'orge germée, au contraire, renferme, à côté d'une grande quantité de diastase, une faible proportion de ce dernier ferment.

Ce ferment serait donc une espèce au même titre que la diastase elle-même. Comme il paraît se rencontrer dans beaucoup de semences et que, de plus, les hydrates de carbone des albumens cornés ont été quelquefois appelés *séminine*, ce ferment peut être désigné sous le nom de *séminase*.

La séminase est donc le *ferment soluble (ou ensemble de ferments solubles) qui détermine la transformation des hydrates de carbone de réserve de l'albumen corné des Légumineuses en sucres assimilables*.

La production, pendant la germination, d'une petite quantité de diastase dans les graines de Fenugrec et de Luzerne, en particulier, n'a rien qui doive étonner. Les cotylédons de ces graines renferment, en effet, de l'amidon dont la quantité augmente pendant les premiers temps de la germination, mais qui disparaît à la fin de celle-ci.

Séminase dans les graines a albumen corné au repos [35].

Les graines mises en expérience (Luzerne et Indigo) renferment, avant toute germination, une petite proportion d'un ferment soluble (*séminase*) capable de fluidifier leurs albu-

mens cornés et de les transformer en sucres assimilables. Ce sont ces sucres, — desquels le mannose a été isolé à l'état cristallisé, — qui constituent les premiers aliments de l'embryon au début de son développement.

INFLUENCE DU FLUORURE DE SODIUM SUR L'ACTION DE LA SÉMINASE [37].

Le fluorure neutre de sodium exerce une influence favorable dans la digestion, par la séminase, des hydrates de carbone des albumens cornés ; comme le chloroforme ou les autres antiseptiques, le fluorure de sodium permet en premier lieu de poursuivre les recherches à l'abri de l'invasion des microorganismes ; mais il offre, en outre, un immense avantage, c'est qu'en sa présence, la saccharification par la séminase est relativement rapide et se poursuit très loin. Les fluorures de potassium et d'ammonium, ainsi que les fluorures acides de potassium et de sodium, donnent de moins bons résultats que le fluorure de sodium.

Comme le montrent les expériences relatées dans ce travail, effectuées sur les graines de Caroubier et de Févier d'Amérique, il est facile, sous des influences *diastasiques* extrêmement simples à mettre en œuvre, de réaliser pratiquement, avec des rendements tout à fait avantageux, la préparation du mannose.

DIGESTION DE LA MANNANE DES TUBERCULES D'ORCHIDÉES [39].

La mannane des tubercules d'Orchidées peut, comme celle des albumens cornés, se transformer en mannose sous l'influence des *ferments solubles* ; cette transformation est susceptible de s'accomplir dans le tubercule lui-même, au fur et à mesure de l'utilisation de la matière de réserve nécessaire à la végétation de la nouvelle plante. D'autre part, l'agent fermentaire peut être emprunté à un groupe végétal et même

à un organe tout à fait différent de ceux qui constituent la matière de réserve. Ainsi la séminase de la graine de Luzerne hydrolyse énergiquement la mannane des tubercules d'Orchidées.

Isolement du galactose cristallisé dans les produits de digestion, par la séminase, des galactanes des albumens cornés [44].

La mannogalactane extraite des semences de *Melilotus leucantha*, hydrolysée par la séminase de la graine de Luzerne, a fourni du galactose qui a été isolé à l'état cristallisé et identifié d'une façon complète.

Ainsi s'est trouvée établie, d'une façon irréfutable, la production *diastasique*, du galactose dans la digestion des galactanes des albumens cornés.

Mécanisme de la saccharification des mannanes du corrozo par la séminase [51].

Le corrozo cru contient un ferment soluble complémentaire de la séminase de la Luzerne.

Ce ferment, agissant préalablement à la séminase, détermine une augmentation de l'action de cette dernière, puisque le corrozo traité par la séminase fournit beaucoup plus de mannose lorsqu'il est cru que lorsqu'il a été porté à 100°, en milieu humide.

Recherches chimiques et physiologiques sur la digestion des mannanes et des galactanes par la séminase chez les végétaux (*Thèse doct. ès-sciences nat.*, 1903) [49].

Travail d'ensemble dont un certain nombre de résultats ont été résumés dans les paragraphes précédents.

[library stamp]

Lactase [52].

Nos recherches sur ce ferment conduisent à considérer la lactase comme un enzyme véritablement spécifique.

Il ressort, en effet, de l'ensemble des expériences exposées que l'on peut rencontrer : 1° la lactase accompagnant l'émulsine (semences diverses de Rosacées) ; 2° l'émulsine sans lactase (*Aspergillus niger*, *Polyporus sulfureus*, feuilles de Laurier-cerise) ; et 3°, enfin, la lactase sans émulsine (grains de képhir). Tous ces faits sont d'accord avec l'hypothèse de l'individualité des deux ferments.

Tréhalase. — Sa présence générale dans les Champignons [54].

1° On a opéré d'abord sur des espèces renfermant à l'état jeune du tréhalose et pas de mannite : *Boletus edulis* Bull., *B. aurantiacus* Bull , *Cortinarius elatior* Fr. Les macérés du pied et de l'hyménophore du *Boletus edulis* jeune et frais ne contiennent pas de tréhalase, mais il y a des traces de ce ferment dans le macéré du chapeau (séparé des tubes ou hyménophore). Les résultats sont les mêmes pour le *Boletus aurantiacus* et pour le *Cortinarius elatior* (pour ce dernier, les lames n'ont pas été séparées du chapeau). Ces résultats sont en accord avec ce qu'on sait de l'accumulation du tréhalose dans le pied des *Boletus edulis* et *aurantiacus* en particulier.

2° Si l'on considère des espèces renfermant à la fois du tréhalose et de la mannite, le *Boletus badius* Fr., par exemple, on trouve que les macérés du pied et du chapeau de cette espèce contiennent une proportion appréciable de tréhalase ; toutefois, le dédoublement du tréhalose n'est que très lentement réalisé ; il n'y a pas, d'autre part, de tréhalase dans l'hyménophore.

L'*Amanita muscaria* L. donne également des macérés nettement mais faiblement actifs.

3° Le *Paxillus involutus* Batsch et le *Russula delica* Fr., dans lesquels l'analyse chimiqus ne décèle que de la mannite, fournissent des macérés beaucoup plus riches en tréhalase que ceux des espèces précédentes.

Si on ajoute que la tréhalase a été également trouvée chez les autres espèces examinées, telles que le *Boletus luteus* L., le *Lactarius turpis* Weinm., l'*Amanita rubescens* Fr., on arrive à cette conclusion principale que la tréhalase est un enzyme généralement présent dans les tissus des Champignons, l'époque de sa présence ou celle de sa disparition pouvant êtrs en rapport étroit avec celles de l'utilisation du tréhalose ou de l'emmagasinement de cs dernier sous forme de matière de réserve.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

d-**Mannosidase** α.

Hydrolyse du méthyl-d-mannoside α par les ferments solubles [102].

Je ms suis proposé ds rechercher une source d'obtention facile ds *d-mannosidase* α, c'est-à-dire du ferment capable d'effectuer ls dédoublement des d-mannosides α.

J'ai étudié successivement, à ce point de vue, l'émulsine des amandes, les ferments de l'*Aspergillus niger*, les enzymes ds la levure ds bière, les ferments de la Luzerne germée.

C'est ce dernier produit qui paraît actuellement la source la plus avantageuse de *d*-mannosidase α, qui y accompagne la séminase.

Il paraît dès lors vraisemblable de penser que la d-mannosidase α doit se rencontrer non seulement dans la graine ds Luzerne, mais dans de nombreuses autres graines de Légumineuses ou d'autres familles végétales chez lesquelles les graines possèdent un albumen corné.

Ferments des matières albuminoïdes.

Présence d'un ferment soluble protéohydrolytique dans les Champignons [29].

Les expériences ont porté sur 27 espèces de Champignons supérieurs. Nous avons opéré, en milieu légèrement alcalin, d'une part, sur le lait dégraissé (caséine animale) et, d'autre part, sur la conglutine des amandes (caséine végétale).

Le tableau suivant indique le pourcentage de caséine du lait digérée, ou tout au moins transformée en produits non précipitables par l'acide acétique, dans des essais faits sur le même type pour toutes les espèces :

Espèces étudiées	Caséine digérée, pour 100 de caséine primitive
Amanita muscaria L.	87,5
— *rubescens* Fr.	21,7
— *Mappa* Fr.	10,2
Clitocybe nebularis Batsch	90,5
— *geotropa* Bull.	31,0
Pholiota spectabilis Fr.	21,3
Psalliota campestris L.	96,9
Hypholoma fasciculare Bolt.	38,2
Cortinarius glaucopus Schaeff.	45,4
Lactarius controversus Pers.	10,3
— *turpis* Fr.	31,8
— *velutinus* Bert.	12,1
Russula delica (Vaill.)	12,0
Boletus edulis Bull.	77,1
— *spadiceus* Schaeff.	31,0
— *scaber* Bull.	35,8
— *erythropus* Kr.	28,2
— *aurantiacus* Bull.	25,0
Polyporus sulfureus Fr.	?
— *betulinus* Fr.	00,0
Fistulina hepatica (Huds.)	00,0
Phallus impudicus L. (œuf)	00,0
Scleroderma verrucosum (Bull)	30,8
Lycoperdon gemmatum Batsch.	27,0
Clavaria formosa Pers.	24,6
Aleuria Proteana var. *sparassoides* Boud.	95,8
Aspergillus niger V. Tgh.	31,9

24 espèces étudiées, sur 27, ont donc donné des résultats positifs.

On s'sst assuré qus la dégradation de la caséine avait été poussés jusqu'à la formation de peptones. Comms, en outre, de la leucine et de la tyrosine ont été isolées des produits ds la digestion, il s'ensuit que celle-ci, qui avait été d'ailleurs poursuivie sn milieu alcalin, doit être considérée comms une digestion trypsique.

Les sxpériences portant sur la caséine des amandes ont été effectuées avec le *Clitocybe nebularis* comme source de ferment; les résultats obtenus sont calqués sur les précédents.

On peut conclure de ces faits qus la plupart des Champignons renferment un ferment soluble protéohydrolytique analogue, sinon identique, à la trypsine.

Présence de trypsine dans les pepsines commerciales [46].

La pepsins est incapable, en milieu neutre, de peptonissr la fibrine mêms déjà modifiée par les acides. Si, dans ds csrtaines conditions expérimentales, on observe apparsmment une réaction de cet ordre, celle-ci est due en réslité à la présence, dans la pepsine étudiés, de faibles quantités de ferment trypsique. Les pepsines commerciales, ou tout au moins bon nombre d'entre elles, renferment en réelité de la trypsine.

On ne peut guère supposer que ce ferment soit sécrété en même temps que la pepsine. Il paraît bsaucoup plus probable qu'il provient du sang dont il est impossible de débarrasser complètsmsnt les muqueuses stomacales qui servent à la préparation de la pepsine. Le sang, qui sst, sans aucun doute, ls siège ds phénomènes complémsntaires de la digestion intsstinale, renferms, en effet, différents ferments solubles parmi lesquels on a signalé un ferment protéolytique.

B. *Utilisation des ferments solubles comme réactifs de laboratoire.*

1. Recherche et dosage de certains principes immédiats.

Je rappelle seulement, d'une façon générale, l'utilisation fréquente, au cours de mes recherches, des ferments solubles (invertine, émulsine, tréhalase, ferments oxydants, etc.), comme réactifs de recherche de principes immédiats divers (saccharose, glucosides, tréhalose, tyrosine, etc.).

Choix de la levure dans l'application des procédés biochimiques à la recherche des sucres et des glucosides [85].

D'après Rosenthaler, qui argue de recherches antérieures d'Em. Fischer, l'invertine elle-même (ferment inversif du saccharose) dédoublerait l'amygdaline, en en séparant du glucose, pour donner l'amygdonitrileglucoside, de telle sorte que l'emploi de la méthode d'analyse biochimique imaginée par Bourquelot, dans le cas particulier de la recherche de l'amygdaline, conduirait à des conclusions erronées.

En réalité, cette objection de Rosenthaler repose sur une erreur à laquelle, d'ailleurs, plusieurs autres auteurs n'ont pas échappé. Il y a eu en cette matière une confusion qui est maintenant complètement dissipée : L'invertine (invertase, sucrase), ferment qui dédouble le sucre de canne en lévulose et glucose, n'agit pas sur l'amygdaline pour en séparer du glucose ; cette action est le fait d'un ferment spécial que certains auteurs ont désigné sous le nom d'*amygdalase*, le nom d'amygdalose étant attribué à l'hexobiose hypothétique résultant de la réunion des deux molécules de glucose qui entrent dans la constitution de l'amygdaline. Cette amygdalase est bien distincte de l'invertine, car certaines levures, quoique

possédant un pouvoir hydrolytique très actif sur le saccharose, sont tout à fait inutilisablea loraqu'on veut préparer l'amygdonitrileglucoside en se ssrvant de l'amygdaline comme matière première ; à l'aide de certaina artifices, on peut cependant faire apparaître dana ces levures le ferment cherché et les rendre appropriées au but qu'on se propose.

L'objection formulée par Rosenthaler n'est donc paa soutenable au point de vue théorique ; elle ne résiste pas non plus à l'examen expérimental, puisque l'on peut obtenir des mélanges fermentaires riches en invertine, n'ayant aucune action sur l'amygdaline. La méthode biochimique de Bourquelot peut donc être appliquée même à la recherchs et à la caractérisation de ce dernier glucoside.

2. Obtention de composés chimiques divers en utilisant l'action spécifique, hydratante ou oxydante, de ferments solubles déterminés.

Ferments hydratants.

Obtention de la gentiogénine cristallisée [26, 56].

Kromayer, qui a découvert la gentiopicrine, a constaté que cette dernière se dédoublait sous l'influence des acides chlorhydrique ou sulfurique étendus et bouillants en un sucre fermentescible et en un corps qui se dépose sous lorme de flocons brunâtres amorphes ; il a donné à ce dernier composé le nom de *gentiogénine* ; on n'obtient évidemment, dans ces conditions, qu'un produit d'altération. Mais, si l'on fait agir l'émulsine au lieu dea acides, on voit que le produit de dédoublement qui accompagne le sucre réducteur peut être obtenu à l'*état cristallisé* ; c'est que l'action des ferments solubles est, d'une façon générale, beaucoup moins violente que celle dea agenta chimiques susceptibles de provoquer les mêmes actions. Il en va de même pour la gentiopicrine que pour la

salicine qui, hydrolysée par l'émulsine, fournit de la saligénine cristallisée, tandis que, traitée par les acides minéraux étendus et bouillants, elle donne un produit résineux d'altération, la salirétine, éther-oxyde de la saligénine.

Ferments oxydants.

Oxydation biochimique du thymol. Dithymol [67, 68].

En faisant agir le ferment oxydant des Champignons sur le thymol en solution aqueuse, on a obtenu un produit d'oxydation dont on a pu facilement extraire, par traitement à la soude diluée, du *dithymol*, déjà préparé chimiquement par Dianine, formé suivant la réaction :

$$2\,C^{10}H^{14}O + O = C^{20}H^{26}O^{2} + H^{2}O.$$

Quant aux autres composés formés dans l'oxydation du thymol, ils constituent une poudre gris-jaunâtre insoluble dans l'eau, presque entièrement soluble dans l'éther et le chloroforme, partiellement soluble dans l'alcool absolu. Ces produits paraissent être de nature quinonique et constitués par la condensation de plus de deux molécules de thymol.

Le produit d'oxydation du thymol, insoluble dans l'eau, ne possède pas de pouvoir antiseptique capable d'empêcher le développement des microorganismes dans les solutions. Il en résulte que le thymol, — comme ce pourrait être le cas d'ailleurs pour d'autres phénols, — nous apparaît dans maintes circonstances, comme un mauvais agent antiseptique ; c'est ainsi qu'il ne peut être employé pour conserver à l'abri des microorganismes, en présence de l'air, des solutions ou des macérations contenant des ferments oxydants directs.

Le *dithymol* peut être obtenu très simplement par voie chimique, avec des rendements de 25 à 30 pour 100, en faisant agir à froid une solution très diluée de perchlorure de fer sur le thymol.

Quand, à du dithymol dissous dans du chloroforme on ajoute du brome, celui-ci est absorbé et il se forme du dithymol dibromé, $C^{20}H^{24}Br^{2}O^{2}$, suivant la réaction :

$$C^{20}H^{26}O^{2} + 2\ Br^{2} = 2HBr + C^{20}H^{24}Br^{2}O^{2}.$$

Si on ajoute une proportion de brome supérieure à 4 atomes de brome pour une molécule de dithymol, la liqueur prend une teinte rouge ; le brome agit alors comme oxydant et donne une quinone bromée, $C^{20}H^{22}Br^{2}O^{2}$, avec perte de 2 atomes d'hydrogène aux dépens du dithymol dibromé, $C^{20}H^{24}Br^{2}O^{2}$. Quelle que soit la proportion de brome ajoutée, on n'a pas obtenu de dérivés plus bromés que des dérivés dibromés.

Oxydation de l'eugénol. Déhydrodieugénol [70].

L'oxydation de l'eugénol,

$$C^{6}H^{3}\begin{cases} CH^{2} - CH = CH^{2}\ (1) \\ O.CH^{3}\ (3) \\ OH\ (4) \end{cases}$$

par le ferment oxydant des Champignons, conduit à la formation d'un composé nouveau, le *déhydrodieugénol*,

$$\left.\begin{matrix} (1)\ CH^{2} = CH - CH^{2} \\ (3)\ CH^{3}.O \\ (4)\ HO \end{matrix}\right\rangle H^{2}C^{6} - C^{6}H^{2}\left\langle\begin{matrix} CH^{2} - CH = CH^{2}\ (1) \\ O.CH^{3}\ (3) \\ OH\ (4) \end{matrix}\right.$$

qui peut être obtenu cristallisé et complètement pur avec des rendements de 20 à 25 pour 100.

Le déhydrodieugénol peut être également préparé par voie chimique, par oxydation de l'eugénol par le perchlorure de fer, en solution aqueuse très diluée.

Le déhydrodieugénol correspond bien à la formule de constitution indiquée ci-dessus. En particulier, il conserve deux

oxhydriles phénoliques libres ; dissous dans l'alcool absolu, il donne, en effet, avec le perchlorure de fer une magnifique coloration bleue très stable, et, d'autre part, on peut en faire des éthers, parmi lesquels ont été préparés le *diacétyldéhydrodieugénol*,

$$\begin{array}{ccc} CH^2 = CH - CH^2 \diagdown & & \diagup CH^2 - CH = CH^2 \\ CH^3.O - & H^2C^6 - C^6H^2 & - O.CH^3 \\ CH^3.CO.O \diagup & & \diagdown O.CO.CH^3 \end{array}$$

et le *dibenzoyldéhydrodieugénol*.

Oxydation de l'isoeugénol. Déhydrodiisoeugénol [71].

L'isoeugénol ne diffère de l'eugénol qu'en ce que la chaîne allylique, $- CH^2 - CH = CH^2$, que renferme ce dernier, est remplacé par une chaîne propénylique, $- CH = CH - CH^3$. Il fournit, par oxydation au moyen du perchlorure de fer, dans l alcool à 50° environ, du *déhydrodiisoeugénol*,

$$\begin{array}{ccc} CH^3 - CH = CH \diagdown & & \diagup CH = CH - CH^3 \\ CH^3.O - & H^2C^6 - C^6H^2 & - O.CH^3 \\ HO \diagup & & \diagdown OH \end{array}$$

tout à fait comparable au déhydrodieugénol.

On a préparé, à l'état pur et cristallisé, quelques éthers du déhydrodiisoeugénol : *diméthyldéhydrodiisoeugénol, diacétyldéhydrodiisoeugénol, dibenzoyldéhydrodiisoeugénol.*

Oxydation comparée du diméthyldéhydrodiisoeugénol et de la diméthyldéhydrodivanilline [74].

La vanilline et l'isoeugénol étant transformés soit par le ferment oxydant des champignons, soit par le perchlorure de fer, respectivement, en déhydrodivanilline,

$$\begin{array}{l} OH - C^6H^2.(O\,CH^3).CHO \\ \qquad\quad | \\ OH - C^6H^2.(O\,CH^3).CHO \end{array}$$

et en déhydrodiisoeugénol,

$$\begin{array}{l} OH - C^6H^2.(O\,CH^3).C^3H^5 \\ \quad\quad | \\ OH - C^6H^2.(O\,CH^3).C^3H^5 \end{array}$$

il était intéressant d'obtenir, à partir de ces deux corps, un composé unique, qui eût conservé le groupement moléculaire dibenzénique, ce qui aurait établi définitivement l'analogie qui doit exister entre la composition de ces deux corps, comme elle existe entre les deux composés primitifs, vanilline et isoeugénol.

Nous avons pensé arriver à ce résultat en oxydant par le permanganate de potassium, non pas la déhydrodivanilline et le déhydrodiisoeugénol, mais leurs dérivés méthylés qui se prêtent mieux à une oxydation régulière, nous espérions arriver ainsi dans les deux cas à un même acide, de formule

$$\begin{array}{l} C^6H^2(O\,CH^3)^2.\,COOH \\ | \\ C^6H^2(O\,CH^3)^2.\,COOH \end{array}$$

qu'on pourrait appeler *acide diméthyldéhydrodivanillique* ou, mieux encore, *déhydrodivératrique.*

En fait, l'oxydation par le permanganate de potassium, dans les mêmes conditions, du diméthyldéhydrodiisoeugénol et de la diméthyldéhydrodivanilline conduit à des résultats nettement différents. Tandis que la diméthyldéhydrodivanilline donne l'acide attendu, l'acide déhydrodivératrique, le diméthyldéhydrodiisoeugénol donne un acide beaucoup plus simple, l'acide vératrique; par conséquent, outre que sa chaîne latérale C^3H^5 est oxydée au maximum et remplacée par un groupe COOH, la liaison entre les deux noyaux benzéniques est rompue :

$$\begin{array}{l} C^6H^2.(O\,CH^3)^2.C^3H^5 \\ | \\ C^6H^2.(O\,CH^3)^2.C^3H^5 \end{array} \longrightarrow C^6H^3.(O\,CH^3)^2.COOH.$$

Il est probable, d'après les rendements obtenus, qui sont deux fois moins élevés en acide vératrique qu'en acide déhy-

drodivératrique, que, dans l'oxydation du diméthyldéhydrodiisoeugénol, l'un des deux noyaux benzéniques est complètement brûlé.

Sur le déhydrodicarvacrol [76].

Ce composé,

$$\begin{matrix} (1)\ CH^3 \diagdown & & \diagup CH^3\ (1) \\ (2)\ HO - & H^2C^6 - C^6H^2 & - OH\ (2) \\ (4)\ (CH^3)^2 = CH \diagup & & \diagdown CH = (CH^3)^2\ (4) \end{matrix}$$

isomère du dithymol, s'obtient facilement, comme ce dernier, en oxydant à froid le carvacrol par le perchlorure de fer, en solution aqueuse très diluée.

Il cristallise de l'alcool faible en longues aiguilles soyeuses contenant deux molécules d'eau.

Le *déhydrodicarvacrol* ne donne aucune coloration avec le perchlorure de fer, même quand on a soin d'opérer en solution dans l'alcool absolu et de se servir de perchlorure de fer anhydre. Il contient cependant des groupements phénoliques libres, car il est susceptible de fournir des éthers ; on a préparé, en particulier, le *diméthyldéhydrodicarvacrol,* le *diacétyldéhydrodicarvacrol* et le *benzoyldéhydrodicarvacrol.*

On a tenté d'obtenir encore le déhydrodicarvacrol, en suivant le mode opératoire déjà indiqué pour la préparation du déhydrodiisoeugénol, qui consiste essentiellement à faire agir le perchlorure de fer sur le phénol à oxyder, en solution dans l'alcool à 50° environ. Dans ces conditions, qu'on opère à froid ou à chaud, on obtient un produit tout à fait différent du déhydrodicarvacrol, insoluble dans les alcalis, soluble dans l'éther, précipitable de ses solutions éthérées par addition d'alcool.

D'autre part, en faisant agir le ferment oxydant des Champignons sur le carvacrol en solution aqueuse, on n'a pas

obtenu le déhydrodicarvacrol, contrairement au processus déjà observé pour le thymol, l'eugénol et l'isoeugénol, mais on a pu isoler un composé insoluble dans les liqueurs alcalines, qui paraît identique à celui dont la formation vient d'être mentionnée, par action, en milieu alcoolique, du perchlorure de fer sur le carvacrol.

Oxydation du parathymol. Déhydrodiparathymol [84].

L'oxydation du parathymol

$$C^6H^3 \begin{cases} CH^3 \ (1) \\ CH = (CH^3)^2 \ (3) \\ OH \ (4) \end{cases}$$

effectuée soit par voie biochimique (par le ferment oxydant des Champignons), soit par voie chimique, au moyen du perchlorure de fer, se passe d'une façon tout à fait comparable à celle du thymol ordinaire (métathymol), sous l'influence des mêmes agents.

On a obtenu ainsi du *déhydrodiparathymol* cristallisé en longues aiguilles incolores, fondant à 96°-97°.

Le déhydrodiparathymol ne donne aucune coloration avec le perchlorure de fer, soit en milieu aqueux, soit en solution dans l'alcool absolu. Cependant, il contient bien des groupements phénoliques libres ; car, en dehors de sa solubilité dans les alcalis, il peut donner des éthers ; on a préparé, en particulier, son éther benzoïque. On doit donc attribuer au déhydrodiparathymol la formule :

$$\left.\begin{matrix} (1)\ CH^3 \\ (3)\ (CH^3)^2 = CH \\ (4)\ HO \end{matrix}\right\rangle C^6H^2 - C^6H^2 \left\langle\begin{matrix} CH^3\ (1) \\ CH = (CH^3)^2\ (3) \\ OH\ (4) \end{matrix}\right.$$

3. Synthèses biochimiques.

Salicyl-*d*-glucoside β [93].

En solution acétonique, en présence d'émulsine, la saligénine réagit sur le glucose-*d*, pour donner un glucoside qui a été isolé à l'état pur et dont l'étude complète a conduit à le considérer comme un isomère de la salicine, la glucosidification ayant porté sur la fonction alcoolique de la saligénine :

$$C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} OH\ (1) \\ CH^2.O.C^6H^{11}O^5\ (2) \end{matrix} \right. \qquad C^6H^4 \left\langle \begin{matrix} O.C^6H^{11}O^5\ (1) \\ CH^2OH\ (2) \end{matrix} \right.$$

Salicylglucoside β. Salicine.

Le salicylglucoside cristallisé contient 4 molécules d'eau ; son pouvoir rotatoire est $[\alpha]_D = -37°,5$. Il possède un pouvoir réducteur sensiblement égal au tiers de celui du glucose.

On peut concevoir au moins quatre glucosides (α et β) dérivés du glucose-*d* (1 molécule) et de la saligénine (1 molécule), suivant que la substitution glucosique se fera dans l'oxhydrile phénolique ou dans l'oxhydrile alcoolique. Si nous faisons intervenir deux molécules de glucose, dont les radicaux prendront respectivement la place des deux hydrogènes oxhydriliques d'une même molécule de saligénine, suivant que nous considérerons la forme α ou la forme β du glucose, nous aurons encore quatre nouveaux glucosides. Tous ces glucosides donneront par dédoublement du glucose et de la saligénine facilement caractérisables ; on voit ainsi combien s'impose la nécessité de ne jamais porter de conclusion ferme sur la constitution d'un glucoside, en s'appuyant uniquement sur la nature des produits de dédoublement de ce dernier.

d-Galactosides β [86, 88, 91].

L'émulsine des amandes agissant comme agent hydrolysant sur des dérivés du galactose-*d*, tel le lactose, il était naturel de tenter au moyen de ce ferment, par synthèse biochimique, l'obtention de dérivés du galactose-*d*, comparables aux dérivés β du glucose-*d*, dont la synthèse est réalisée par l'émulsine proprement dite (*d*. glucosidase β).

L'expérience a démontré que l'émulsine des *amandes* détermine bien une réaction synthétisante entre le galactose-*d* et les alcools. Cette réaction est bien due à un ferment spécifique; elle est, en effet, provoquée également par le képhir qui renferme de la lactose, mais non de l'émulsine proprement dite.

L'*éthyl-d-galactoside* β préparé par voie biochimique se présente sous forme de fines aiguilles incolores, hygroscopiques, fondant à 123-125°, da pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = -4°,01$ Il est hydrolysé en solution aqueuse par l'émulsine des amandes et par le képhir.

Traité par l'acida chlorhydrique, en solution dans l'alcool éthylique, il est transformé en son isomère dextrogyre, l'*éthyl-d-galactoside* α.

Le *propyl-d-galactoside* β et le *benzylgalactoside* β ont été aussi préparés synthétiquement, par action de l'émulsine sur le galactose-*d* en solution dans les alcools correspondants ; ils étaient inconnus avant ces recherches.

Le propylgalactoside β est cristallisé en longues aiguilles incolores, légèrement amères, il fond à 105-106° ; son pouvoir rotatoire a été trouvé égal à — 8°,86.

Le benzylgalactoside β cristallise aussi en aiguilles incolores ; il possède una saveur amère désagréable et fond à 219-120° ; $[\alpha]_D = -25°,05$.

d-Glucosides α [87, 89, 90, 92].

Le fait que l'émulsina, qui hydrolyse les glucosides β, peut effectuer la réaction inverse, c'est-à-dire la synthèse de ces

mêmes glucosides, amenait à penser, par analogie, que le *d-glucosidase* α de la levure, qui hydrolyse les *d*-glucosides α, pourrait de même effectuer la synthèse biochimique de ces glucosides α.

Les résultats d'une longue série d'expériences faites sur ce sujet, dans des orientations diverses, ont indiqué que les conditions favorables à l'action de la *d*-glucosidase α étaient tout à fait différentes de celles observées antérieurement avec l'émulsine, qui peut dédoubler ou synthétiser des glucosides dans des alcools de titre très élevé.

En étudiant l'hydrolyse, par la glucosidase α, de glucosides α préparés par voie chimique, on a vu que cette hydrolyse ne pouvait être déterminée que dans des milieux très hydratés ; on devait en conclure qu'il en était de même du processus synthétique correspondant et qu'on ne pouvait vraisemblablement escompter la constatation d'une action synthétisante de la glucosidase α qu'en utilisant des alcools d'un titre peu élevé.

En fait, les synthèses biochimiques du *méthyl-d-glucoside* α ($[\alpha]_D = +156°,8$) et de l'*éthylglucoside* α ($[\alpha]_D = +150°,6$) ont pu être réalisées dans des mélanges contenant respectivement, pour 100 cm^3, 20 cm^3 d'alcool méthylique et 30 cm^3 d'alcool éthylique.

Des essais spéciaux ont montré que la glucosidase α, maintenue pendant 48 heures, à la température du laboratoire, dans des alcools méthyliques à 80° et 60°, perd toute activité, aussi bien *hydrolysante que synthétisante* ; ce fait est très important au point de vue général de la réversibilité, car il est bien d'accord avec cette hypothèse que, dans un produit fermentaire, c'est le même enzyme qui hydrolyse ou qui synthétise. Un contact suffisamment prolongé avec l'alcool à 35° conduit aussi à une destruction complète. Il reste donc hors de doute que l'alcool méthylique de titre suffisamment élevé détruit la glucosidase α.

Des recherches faites sur des alcools autres que les alcools

méthyliques ont montré que, pour certains de ces alcools, les processus de synthèse par la glucosidase α ne peuvent s'exercer que dans des milieux encore plus riches en eau que ceux qui ont été utilisés dans les synthèses du méthyl- et de l'éthylglucoside α.

D'après ces données, nous avons réalisé les synthèses biochimiques du *propyl-d-glucoside* α ($[\alpha]_D = +140°,8$) et de l'*allyl-d-glucoside* α ($[\alpha]_D = +131°,72$) en utilisant des milieux contenant respectivement, pour 100 cm^3, 15 cm^3 d'alcool propylique ou d'alcool allylique.

d-Galactosides α [96, 97].

Si l'on essaie sur le méthyl-d-galactoside α préparé par voie chimique des mélanges fermentaires de diverses origines, on constate qu'il existe dans la levure de bière basse séchée à l'air un ferment hydrolysant de ce galactoside, c'est-à-dire une *d-galactosidase* α ; la quantité de ce ferment paraît, à vrai dire, très faible, étant donnée la lenteur de la réaction. Il n'en était pas moins indiqué d'essayer, au point de vue synthétisant, le ferment dont l'action hydrolysante était ainsi constatée. Les expériences ont d'ailleurs conduit à des résultats positifs.

On a obtenu ainsi, biochimiquement, le *méthyl-d-galactoside* α ($[\alpha]_D = +176°,3$, corps cristallisé avec une molécule d'eau de cristallisation) et l'*éthyl-d-galactoside* α ($[\alpha]_D = +185°,5$, corps anhydre).

Synthèse biochimique du gentiobiose [94, 95].

En faisant agir l'émulsine des amandes (contenant de la *gentiobiase*) sur du glucose en solution aqueuse concentrée, on a préparé du *gentiobiose*, c'est-à-dire le sucre obtenu pour la première fois par M. Bourquelot et moi-même, dans l'hydrolyse partielle du gentianose par l'invertine ou les acides très dilués.

On a tout d'abord constaté que l'action de l'émulsine sur le glucose en solution aqueuse à 40-50 gr. pour 100 cm^3 détermine une diminution notable de la rotation droite primitive des liqueurs mises en expérience. Sous l'influence du ferment, il s'est formé un ou plusieurs polyoses réducteurs, donnant avec la phénylhydrazine des osazones solubles dans l'eau bouillante, infermentescibles par la levure haute, hydrolysables par les acides minéraux étendus et bouillants et par l'émulsine des amandes. Le gentiobiose et le cellose ou cellobiose possèdent précisément tous ces caractères et l'indice de réduction enzymolytique (549) des polyoses formés au cours de nos expériences est d'ailleurs intermédiaire entre ceux (480 et 777) de ces deux sucres, mais se rapproche surtout de celui du gentiobiose (480).

Aussi, les essais ont-ils été dirigés en vue de l'isolement de ce dernier sucre ; ils ont conduit à des résultats positifs. En effet, le produit cristallisé obtenu, dont l'identification a été soigneusement étudiée, présentait tous les caractères du gentiobiose.

Le gentiobiose est le premier sucre qui ait été préparé à l'état pur et cristallisé, par voie de synthèse biochimique.

Essai de synthèse biochimique d'un mannosiose [100].

Au cours de l'action de la séminase sur le mannose en solution aqueuse concentrée, il semble bien s'être formé, par réversibilité, un sucre nouveau constitué par deux molécules de cet hexose (mannobiose). Ce sucre, autant que l'on peut conclure de déterminations portant sur un produit amorphe et certainement impur, aurait un pouvoir rotatoire probablement supérieur à $+ 20°$, en tout cas supérieur à celui du mannose, puisque l'action du ferment s'est manifestée par une augmentation de la rotation de la solution de ce dernier sucre.

III. PHARMACIE.

Appareil destiné au traitement des plantes fraîches par l'alcool bouillant [79].

Il s'agit d'un dispositif simple, peu coûteux, facile à installer sur des appareils déjà existants, pouvant être mis à profit aussi bien par le chercheur que par le pharmacien et l'industriel.

Au point de vue purement pharmaceutique, cet appareil convient particulièrement pour la préparation d'alcoolatures et d'extraits stabilisés. Sans perte sensible de dissolvant, il permet le traitement, par l'alcool bouillant, des drogues fraîches ou sèches, chez lesquelles toute activité vitale ou d'ordre biochimique se trouve ainsi immédiatement suspendue.

La partie originale de cet appareil consiste essentiellement en un couvercle de cuivre, pouvant être installé sur le bain-marie d'un alambic quelconque et muni d'un certain nombre d'organes accessoires. Ainsi, ce couvercle porte tout d'abord un tube de dégagement assez large qui s'ajuste par sa partie supérieure, à l'aide d'un collier à crans, à la partie inférieure d'un réfrigérant à reflux en cuivre, de grandeur en rapport avec la contenance du bain-marie. Le couvercle est muni aussi de deux regards vitrés, diamétralement opposés permettant de voir parfaitement ce qui se passe à l'intérieur du bain-marie. Enfin, la pièce accessoire importante de ce couvercle est une sorte de cylindre d'une largeur d'au moins $0^m,12$ à $0^m,15$, soudé sur le couvercle qui servira à opérer le

chargement de l'appareil, c'est-à-dire à faire tomber la drogue à traiter dans l'alcool du bain-marie préalablement porté à l'ébullition. A cet effet, ce cylindre est fermé à sa partie supérieure par un couvercle à rainure et, à sa partie inférieure, par une lame circulaire (papillon-vanne) mobile autour d'un axe horizontal au moyen d'une clef extérieure, à la façon des dispositifs destinés à activer ou à ralentir le tirage des appareils de chauffage, tels que les poêles.

Le chargement de l'appareil se fait très simplement. La lame mobile inférieure du cylindre (papillon vanne) étant placée dans le sens horizontal, on enlève le couvercle supérieur du cylindre et on introduit dans celui-ci une certaine quantité de la drogue à traiter ; on replace le couvercle supérieur et, au moyen de la clef, on amène la lame mobile dans le sens vertical ; ainsi se trouve établie la communication avec le bain-marie, dans lequel la drogue est alors immédiatement précipitée. La même série d'opérations sera répétée jusqu'à ce qu'on ait fait tomber dans l'alambic la totalité de la drogue.

Le traitement des végétaux frais peut ainsi s'effectuer facilement, sans déperdition d'alcool. En outre, la stérilisation du produit est immédiate, car l'ébullition ne s'interrompt à aucun moment, l'ensemble de l'appareil et de son contenu constituant une masse considérable, par rapport à celle des portions de végétal qui sont successivement projetées dans le liquide.

L'opération est extrêmement rapide, surtout lorsqu'il s'agit de tissus denses, comme des racines, des fruits et des semences ; l'introduction de la totalité de la matière peut se faire alors en quelques minutes.

INVERSION DU SUCRE DE CANNE DANS QUELQUES SIROPS ACIDES DE LA PHARMACOPÉE FRANÇAISE [1].

Du sirop de sucre fait à froid et du sirop de sucre à chaud ont donné, après 10 semaines, le premier 2 gr. environ, le deuxième 4 gr.,16 de sucre interverti par litre. Ces chiffres, très faibles, sont de beaucoup dépassés lorsqu'on envisage les sirops à réaction acide de composition nettement déterminée, sur lesquels ont porté mes recherches, dont les résultats peuvent être résumes dans le tableau suivant (1) :

NOMS DES SIROPS .	Sucre interverti contenu dans un litre de sirop exprimé en grammes			
	Immédiatement après la préparation	2 semaines après la préparation	7 semaines après la préparation	10 semaines après la préparation
Sirop d'acide citrique..............	5,50	104,16	175,70	178,50
— — tartrique...............	3,76	142,80	192,30	240,30
— de chlorhydrophosphate de chaux	23,25	»	»	57,40
— de lactophosphate de chaux....	19,61	32,40	46,70	46.70
— de phosphate acide de chaux...	83,33	208 30	258,05	277,70
— de perchlorure de fer	7,35	384,40	531,80	581,30
— de sulfate de quinine	2,65	14,70	20,80	20,40

En résumé, on voit que tous les sirops étudiés sont le siège d'une altération notable et même profonde pour quelques-uns d'entre eux, tels que le sirop de phosphate acide de chaux et le sirop de perchlorure de fer. Ces résultats ne

(1) Ce travail ayant été publié en 1895, les sirops étudiés ont été préparés suivant les formules inscrites dans le Codex de 1884.

doivent pas manquer d'entrer en ligne de compte quand il s'agit de rechercher si un médicament a été l'objet de fraudes ou d'une mauvaise préparation.

Action inversive du perchlorure de fer officinal [4].

On a vu, plus haut, que le sirop de perchlorure de fer, dix semaines après sa préparation, contenait 581 gr.,30 de sucre interverti par litre. Ce résultat m'a engagé à reprendre l'étude de l'action réciproque du perchlorure de fer et du saccharose, en faisant varier les conditions dans lesquelles cette action peut s'exercer.

Tout d'abord, j'ai constaté qu'une solution aqueuse de perchlorure de fer (à 13 gr.,3 de perchlorure de fer anhydre pour 100 gr.), abandonnée à elle-même, s'altère sensiblement aussi vite à l'obscurité qu'à la lumière. Après 25 à 30 jours de préparation, les solutions contiennent nettement de l'acide chlorhydrique libre et commencent à précipiter avec le ferricyanure de potassium.

Si les solutions de perchlorure de fer sont additionnées de saccharose, l'altération est alors beaucoup plus rapide, mais les résultats sont très différents, suivant que l'on opère à la lumière ou à l'obscurité.

L'altération est beaucoup plus grande dans les solutions exposées à la lumière ; elle se manifeste par la formation d'une quantité beaucoup plus élevée de sucre interverti, par une décoloration de la liqueur plus rapide et bientôt complète ; la réduction du perchlorure de fer est telle que les solutions arrivent à ne plus donner, avec le sulfocyanate de potassium, qu'une teinte rosée à peine appréciable, alors que les solutions conservées à l'obscurité donnent toujours la teinte rouge sang caractéristique des persels de fer.

En résumé, tandis que la lumière seule paraît n'avoir sur le perchlorure de fer qu'une action relativement faible, quoique non négligeable, cette action devient extrêmement puis-

sante et rapide en présence des matières organiques, comme le saccharose, qui est lui-même transformé en sucre interverti.

Pouvoir rotatoire du chlorhydrate de cocaïne [10].

L'examen, à titre de comparaison, de divers échantillons commerciaux de chlorhydrate de cocaïne m'a conduit à signaler certaines erreurs inscrites au Codex de 1884.

Ces produits ne contenaient pas d'eau de cristallisation. Mes déterminations m'ont fait attribuer au chlorhydrate de cocaïne le pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = -71^\circ,94$ (1), en solution aqueuse à 1-3 pour 100. Le Codex de 1884 indiquait : $[\alpha]_D = -52^\circ,5$.

J'ai montré, — contrairement à l'opinion courante d'alors, d'ailleurs encore souvent reproduite par la suite, — que le chlorhydrate de cocaïne peut être maintenu longtemps en solution aqueuse à 100°, sans qu'il éprouve de transformation (2).

Sur l'élixir de terpine [75].

Même à la température de 15°-20°, l'élixir de terpine du Codex de 1908 n'est pas stable ; une certaine proportion de la terpine cristallise, d'autant plus considérable que la température est plus basse.

Dans les mêmes conditions, l'élixir préparé avec seulement 1 gr. de terpine est parfaitement stable ; il faut abaisser pendant plusieurs jours la température aux environs de 0°, pour

(1) C'est précisément cette valeur qui a été inscrite dans la *Pharmacopée française* de 1908, p. 162.

(2) C'est en partant de ces données que j'ai été amené à démontrer, — dans le service du Professeur Reclus, à l'hôpital Laënnec, où j'étais alors interne en pharmacie, — la possibilité de stériliser les solutions aqueuses de chlorhydrate de cocaïne, à 100° et même à 115-120°, à l'autoclave.

La pratique de la stérilisation des solutions de chlorhydrate de cocaïne, par la chaleur, est maintenant d'ailleurs universellement adoptée.

voir apparaître des paillettes cristallines, en faible quantité d'ailleurs : il suffit alors de chauffer très légèrement le produit pour que la dissolution soit de nouveau complète.

Conformément aux vœux déjà exprimés, il y aurait lieu de modifier la formule inscrite dans la Pharmacopée, en abaissant simplement de 1 gr. 25 à 1 gr. la quantité de terpine à dissoudre dans 100 gr. d'élixir de Garus (1).

Sur l'huile d'amande décolorée [81].

Le Codex de 1884 indiquait que « la décoloration de l'huile [d'amande] s'obtient en la chauffant quelques instants à une température voisine de 250° ». Or, la décoloration ne s'effectue pas toujours dans ces conditions et il n'y a pas lieu, lorsqu'elle ne s'est pas produite au bout de quelques minutes, de prolonger le chauffage à 250°, car on obtient un résultat inverse de celui cherché. On sait d'autre part que la décoloration, qui peut être obtenue, dans une certaine mesure, par un chauffage à 150° longtemps prolongé et par bien d'autres moyens (noir animal dans certaines conditions, agents chimiques, etc.), ne peut pas être considérée comme le critérium de la bonne qualité d'une huile d'amande douce destinée à dissoudre le phosphore ; ce qu'il faut avant tout, c'est que l'huile ait été portée à une température suffisamment élevée pour que certains principes organiques soient détruits et que le phosphore puisse se maintenir dans l'huile à l'état métalloïdique.

Il faut se souvenir fidèlement des recherches de Méhu, et l'article du Codex de 1908, « *Huile d'amande décolorée* » doit céder la place à celui de « *Huile d'amande douce chauffée* (ou *surchauffée*) » qui pourrait être ainsi formulé : « Mettez l'huile dans une capsule de porcelaine ou dans un ballon de verre non bouché. Chauffez au bain de sable, ou

(1) Cette modification a été insérée dans le *Supplément* de la Pharmacopée française, p. 38, 1920.

mieux au bain d'huile pendant environ quinze minutes à une température voisine de 150°. Chauffez ensuite progressivement jusqu'à 250°, l'huile devant être exposée pendant environ dix minutes à une température comprise entre 200° à 250° ». (1).

Sur la réaction d'identité de la teinture d'aloès [32].

La réaction d'identité de la teinture d'aloès inscrite au Codex de 1908 (p. 724) peut se trouver en défaut quand on opère sur des teintures *récemment* préparées, alors même que ces teintures ont été obtenues avec des aloès dont les caractères répondent à ceux exigés par la Pharmacopée pour cette drogue. On n'obtient pas la couleur rouge cerise exigée, mais une coloration jaune verdâtre ou jaune brunâtre.

En étudiant de près ces réactions anormales, j'ai constaté que la coloration rouge cerise pouvait être obtenue après quelques heures, à la température ordinaire, en ayant soin d'agiter de temps en temps le mélange d'eau ammoniacale et de la solution éthérée extractive ; la réaction devient ainsi très nette et franchement positive ; on peut aussi abandonner la réaction à elle-même du jour au lendemain et agiter ensuite ; la coloration rouge cerise apparaîtra après quelques instants d'agitation.

D'autre part, après cinq à six semaines de conservation, les teintures, qui donnent au début une coloration anormale, ont acquis la propriété de fournir *immédiatement* la coloration rouge cerise caractéristique.

Ces faits peuvent s'expliquer facilement en considérant que la réaction d'identité de la teinture d'aloès, indiquée au Codex, repose sur la présence d'émodine (réaction des oxyméthylanthraquinones de Borntraeger). Si l'aloès utilisé à la préparation de la teinture ne contient pas d'émodine libre,

(1) L'article « *Huile d'amande décolorée* » a été modifié conformément à ces conclusions dans le *Supplément* de la Pharmacopée française, p. 45, 1920.

les teintures récemment préparées ne pourront pas donner la réaction de Borntraeger ; mais, au bout d'un certain temps, il se produira au sein de la préparation un dédoublement plus ou moins notable de l'aloïne et l'émodine mise en liberté donnera avec l'ammoniaque la coloration rouge cerise caractéristique ; le même dédoublement de l'aloïne pourra aussi se réaliser au cours même de l'essai de la réaction d'identité si on attend un temps suffisant.

J'ai remarqué, en outre, que, contrairement aux indications du Codex de 1908, la plupart des teintures d'aloès bien préparées ne précipitent pas abondamment par addition de leur volume d'eau distillée ; il faut ajouter aux teinturea *deux* volumea d'eau, pour obtenir la réaction indiquée.

Il y aurait lieu de modifier les exigences de notre Pharmacopée, en accord avec les faits qui viennent d'être signalés.

On trouvera aoua le titre « ***Publications et articles scientifiques divers*** » (V. p. 35 de cet *Exposé*) l'indication, parmi d'autrea articles, d'un certain nombre de travaux de pharmacie publiés aous forme de Rapports ou de Revues critiques. Comme il ne s'agit pas là de recherches purement originalea, je ne crois pas qu'il soit indiqué d'en faire ici des analyses qui risqueraient d'ailleurs, à moins de développements excessifs, d'être peu compréhensibles.

J'ai donné, d'autre part (p. 16), une liste des *Thèses*, à la direction deaquelles j'ai plus ou moins contribué. On remarquera la large part qui, dans cette liate, revient aux travaux de pharmacie ; il en est, parmi ces derniers, qui sont de mon entière inspiration ; car, après en avoir fourni le sujet, j'en ai ensuite facilité de mon mieux l'exécution, en aidant les auteurs de mes conseils.

TABLE DES MATIÈRES.